Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN KÖLN
R. DEGKWITZ NEW YORK
W. KELLER FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT HONNEF/RH.
A. NITSCHKE† TÜBINGEN
H. RIETSCHEL WÜRZBURG
E. ROMINGER FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT MÜNCHEN

84. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT
MIT 22 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 12. DEZEMBER 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Z. Kinder-heilk.

Preis DM 22,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01
Fernschreiber 04-61 723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01
Fernschreiber Nr. 01-83 319

84. Band

Inhaltsverzeichnis

6. (Schluß-)Heft

Seite

Heinisch, H.-M., Beitrag zur Nomenklatur und Definition der verschiedenen Formen der orthograden Darminvagination. Mit 1 Textabbildung . . . 543

Stickl, H., u. B. Ehmann, Influenza-Virus und Staphylokokken im Unterhautgewebe. Ein Beitrag zum Virus-Bakterien-Synergismus 548

Dietel, V., u. D. Lohmann, Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. Mit 2 Textabbildungen 560

Maresch, W., Zur Ätiologie der plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter . 565

Plenert, W., u. B. Wohlgemuth, Über eine anlagebedingte proliferierende Gefäßgeschwulst der Leber und Haut bei einem Neugeborenen. Mit 4 Textabbildungen 576

Huth, E., u. W. Kollmann, Das Oesophagus-EKG im Kindesalter. I. Methodik, Schaltungen und Normalwerte. Mit 6 Textabbildungen 588

Gutheil, H., Cerebrale Komplikationen bei angeborenen Herzfehlern. Mit 2 Textabbildungen 596

Vlček, A., u. J. Kneifl, Über Versuche zur Normalisierung einer gestörten Darmflora beim Säugling. I. Mitteilung: Implantation von Stämmen lebender E. coli 609

Keuth, U., Beitrag zur klinischen Diagnostik der Herzbeteiligung bei der progressiven Muskeldystrophie. Mit 2 Textabbildungen 617

Wilhelm, G., Zur Pathogenese der Rachitis und Wirkungsweise des D-Vitamins. — II. Mitteilung. Allgemeine Stoffwechselstörungen außerhalb des Skeletsystems und Vitamin D-Wirkung. Mit 5 Textabbildungen 623

Autorenverzeichnis 651

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

MH 49 e

Zur Behandlung von Schock, Kollaps und zur parenteralen Eiweiß-Substitutionstherapie

SERETIN®

Konserve aus Humanserum

Anwendung ohne jeden Zeitverlust, da frei von Isoagglutininen.

Kein Infektionsrisiko.

3 Jahre haltbar.

Handelsformen:
Ampulle mit 20 ml
Ampulle mit 50 ml
Infusionsflasche mit 250 ml

Zu beziehen durch:
Arzneimittel-Kontore der
FARBWERKE HOECHST AG.
Abt. »Behring-Präparate«

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber Nr. 01-83319

84. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 6. (Schluß-)Heft

Seite

Heinisch, H.-M., Beitrag zur Nomenklatur und Definition der verschiedenen Formen der orthograden Darminvagination. Mit 1 Textabbildung . . . 543

Stickl, H., u. B. Ehmann, Influenza-Virus und Staphylokokken im Unterhautgewebe. Ein Beitrag zum Virus-Bakterien-Synergismus 548

Dietel, V., u. D. Lohmann, Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. Mit 2 Textabbildungen 560

Maresch, W., Zur Ätiologie der plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter . 565

Plenert, W., u. B. Wohlgemuth, Über eine anlagebedingte proliferierende Gefäßgeschwulst der Leber und Haut bei einem Neugeborenen. Mit 4 Textabbildungen 576

Huth, E., u. W. Kollmann, Das Oesophagus-EKG im Kindesalter. I. Methodik, Schaltungen und Normalwerte. Mit 6 Textabbildungen 588

Gutheil, H., Cerebrale Komplikationen bei angeborenen Herzfehlern. Mit 2 Textabbildungen 596

Vlček, A., u. J. Kneifl, Über Versuche zur Normalisierung einer gestörten Darmflora beim Säugling. I. Mitteilung: Implantation von Stämmen lebender E. coli 609

Keuth, U., Beitrag zur klinischen Diagnostik der Herzbeteiligung bei der progressiven Muskeldystrophie. Mit 2 Textabbildungen 617

Wilhelm, G., Zur Pathogenese der Rachitis und Wirkungsweise des D-Vitamins. — II. Mitteilung. Allgemeine Stoffwechselstörungen außerhalb des Skeletsystems und Vitamin D-Wirkung. Mit 5 Textabbildungen 623

Autorenverzeichnis 651

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

MH 49 a

Zur Behandlung von Schock, Kollaps und zur parenteralen Eiweiß-Substitutionstherapie

SERETIN®

Konserve aus Humanserum

Anwendung ohne jeden Zeitverlust, da frei von Isoagglutininen.

Kein Infektionsrisiko.

3 Jahre haltbar.

Handelsformen:
Ampulle mit 20 ml
Ampulle mit 50 ml
Infusionsflasche mit 250 ml

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

Zu beziehen durch:
Arzneimittel-Kontore der
FARBWERKE HOECHST AG.
Abt. »Behring-Präparate«

RIBBERTs

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie

Von HERWIG HAMPERL,

o. Professor, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Bonn

24./25. neu bearbeitete Auflage

Mit 660 Abbildungen. XII, 796 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 68,—

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung · Allgemeine Ätiologie: Unbelebte äußere Krankheitsursachen. Belebte äußere Krankheitsursachen. Innere Krankheitsbedingungen (bzw. Ursachen) · Allgemeine pathologische Anatomie: Störungen der Entwicklung (Mißbildungen). Örtliche Störungen des Kreislaufs. Krankhafte Veränderungen der Zellen und Gewebe. Die Wiederherstellung der geschädigten Gewebe. Die Heilung der Krankheiten. Die Entzündung. Infektionserreger, Infektionskrankheiten, Granulome. Geschwülste (Allgemeines). Arten der Geschwülste · Spezielle pathologische Anatomie: Kreislauforgane. Blut und blutbildende Gewebe. Drüsen mit innerer Sekretion. Nervensystem. Verdauungsorgane. Atmungsorgane. Harnorgane. Männliche Geschlechtsorgane. Weibliche Geschlechtsorgane. Bewegungsorgane. Haut und Hautdrüsen · Literatur- und Sachverzeichnis.

AUS DEN BESPRECHUNGEN DER 22./23. AUFLAGE

„Wenn ein Lehrbuch wie dieses, das von BIRSCH-HIRSCHFELD begründet, von RIBBERT in eine dauerhafte Form gebracht, von MÖNCKEBERG und C. STERNBERG fortgeführt, von HAMPERL völlig überarbeitet worden war, nunmehr in neuer Doppelauflage erscheint, so bedeutet dies ein wahrhaft bemerkenswertes und nicht nur ein seltenes Ereignis. Worin liegt die Langlebigkeit des Werkes begründet? Ist es die weise Begrenzung des Umfanges, der Tenor der Sprache, die Güte der textlichen Didaktik oder die Prägnanz der Abbildungen, was ist es? Was macht dieses Werk zu dem noch heute am meisten gängigen Studentenbuch? Es sind mehrere Gründe, die genannt werden könnten. Viele Kollegen werden gleich dem Rezensenten dieses Lehrbuch in einer der Sternbergschen Auflagen zuerst kennengelernt haben; sie haben es nach Durcharbeitung zur Seite gelegt und sind über ‚den ASCHOFF' zum Kaufmannschen Buche vorgedrungen. Sie werden aber in späteren Jahren zum jetzigen Hamperlschen Buche zurückgegriffen haben, und sei es auch lediglich, um nachzusehen, wie dieser oder jener Sachverhalt geschildert wird. Dieser Umstand ist das Besondere. Das Wie, die Art und Weise der Bewältigung des Stoffes, enthält das Geheimnis des außerordentlichen Erfolges. Es ist HAMPERL besser als seinen Vorgängern gelungen, in schlichter Sprache fast künstlerisch einfach Wichtiges zu sagen ... Das Buch wird auch weiterhin seinen verdienten Platz behaupten. Es darf als Repräsentant jenes klassischen Lehrbuchtyps gelten, dessen Anliegen die Übermittlung einer Materialsammlung neben der Erschließung des Verständnisses für die Probleme eines Faches gewesen ist."

Professor Doerr, Kiel, in Berichte über die allgemeine und spezielle Pathologie

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

In Vorbereitung:

Paidopathologie

Kyematopathien — Neogonopathien — Thelamonopathien

Lehrbuch und Atlas

Von Professor Dr. med. habil. Hasso Essbach, Magdeburg

4°. Etwa 600 Seiten. Mit etwa 900 farbigen Abbildungen auf 101 Tafeln und etwa 100 Abbildungen im Text. In Ganzleinen gebunden etwa DM 150,—

Das Werk bringt eine geschlossene, anschaulich-morphologische Darstellung der Kinderpathologie. Es befaßt sich mit Plakopathien, Embryopathien, Fetopathien, Neogonopathien und Thelamonopathien (Erkrankungen des Säuglings). Neuen Forschungsergebnissen und aktuellen Themen von praktischer Wichtigkeit wird besondere Bedeutung beigemessen. Die Gliederung des Stoffes erfolgt versuchsweise nach Lebensperioden. Dieses Werk soll Ärzten und Studenten zur Orientierung dienen und dem Kliniker helfen, sich nach Krankheitskomplexen zu informieren.

Röntgenatlas der entzündlichen Lungenerkrankungen und ihrer Differentialdiagnose im Kindesalter

Von Dr. med. Waltraud Clausnitzer, Dresden, Dr. med. Hans-Joachim Dietzsch, Dresden, Dr. med. Horst Grossmann, Karl-Marx-Stadt

4°. Etwa 300 Seiten. Mit etwa 330 Röntgenabbildungen. Plastikeinband etwa DM 50,—

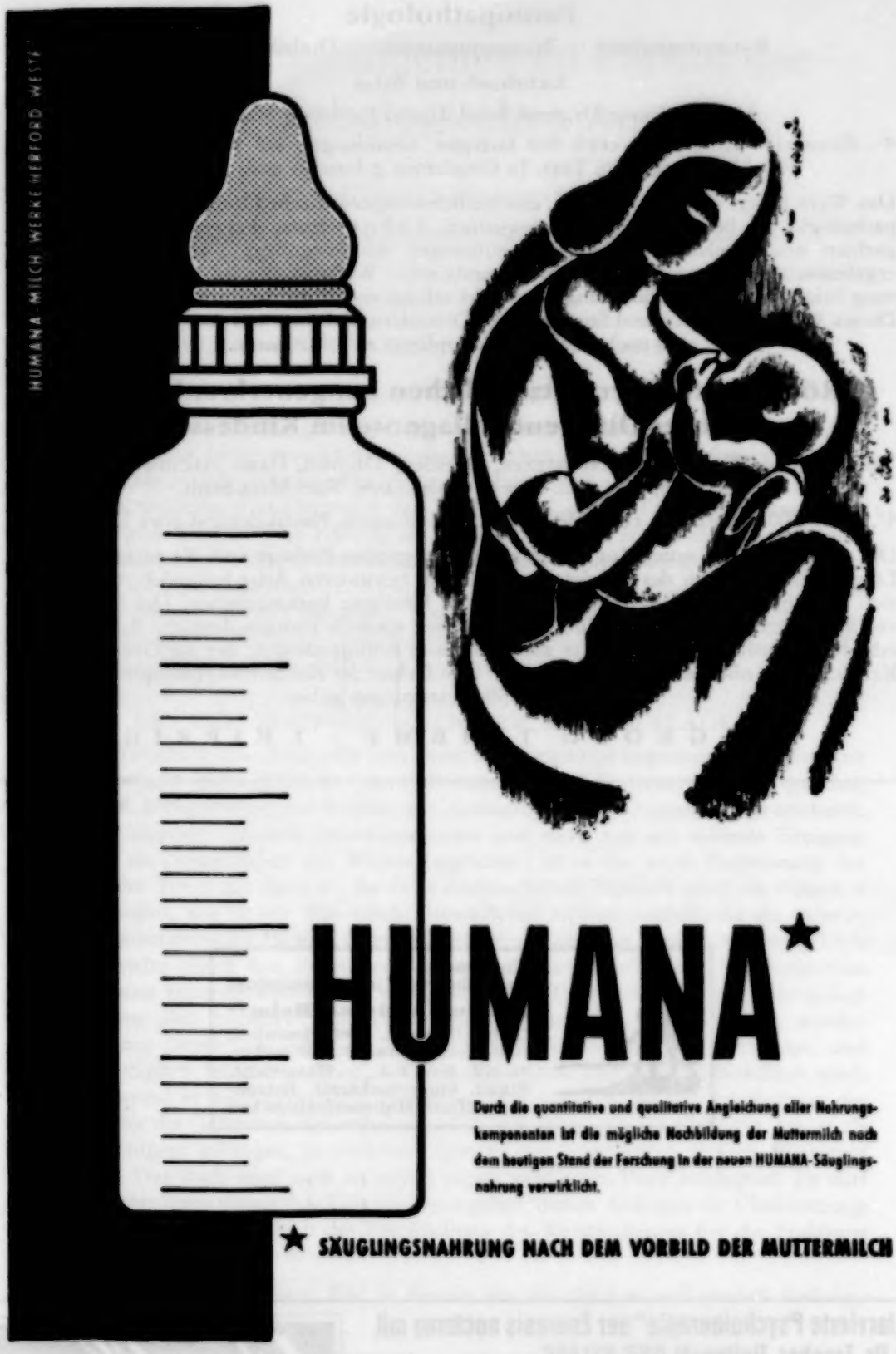
Die Autoren haben unter Zugrundelegung eines großen Bildmaterials die entzündlichen Lungenerkrankungen des Kindesalters in einem besonderen Atlas behandelt, wobei sie sich bemühten, das in der Praxis bei weitem Häufigste herauszuheben. Das Buch soll vor allem den Pädiatern eine Hilfe sein, die keine spezielle röntgenologische Ausbildung erhielten. Darüber hinaus wird es auch manchem Röntgenologen, der auf Grund seines Krankengutes nur wenig Erfahrungen auf dem Gebiet der Kinderröntgenologie sammeln konnte, wertvolle Anregungen geben.

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex


HUMANA MILCH-WERKE HERFORD WESTF.
HUMANA*
Durch die quantitative und qualitative Angleichung aller Nahrungskomponenten ist die mögliche Nachbildung der Muttermilch nach dem heutigen Stand der Forschung in der neuen HUMANA-Säuglingsnahrung verwirklicht.
* SÄUGLINGSNAHRUNG NACH DEM VORBILD DER MUTTERMILCH

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 543—547 (1960)

Aus der Kinderklinik der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Beitrag zur Nomenklatur und Definition der verschiedenen Formen der orthograden Darminvagination*

Von

H.-M. Heinisch

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 10. August 1960)

Entsprechend der sehr verschiedenartigen Auffassung über den Entstehungsmechanismus der Darmeinscheidung sind von zahlreichen Autoren auch sehr unterschiedliche Bezeichnungen für die einzelnen Erscheinungsformen gewählt worden. Insbesondere herrscht in der Namengebung der großen und wichtigen Gruppe der Einscheidungen, die das terminale Ileum, Coecum und Colon betreffen, ein hoffnungsloses Durcheinander (McIvre). Nach dem genannten Autor ist dieses teilweise darauf zurückzuführen, daß versucht wurde, durch eine Vielzahl von Bezeichnungen Besonderheiten bezüglich des Ausgangspunktes oder der Art des Fortschreitens zu betonen und hierbei von manchen Beobachtern verschiedene Namen für gleiche Formen und gleiche Benennungen für unterschiedliche Formen benutzt wurden. Verständlicherweise ergaben sich dadurch nicht unbeträchtliche Abweichungen in der Häufigkeit solcher Einscheidungen im Bereich der Ileocöcalklappe in den statistischen Übersichten verschiedener Untersucher, deren Vergleich bei Fehlen einer Definition der benutzten Nomenklatur mitunter sogar unmöglich ist. Eine Einheitlichkeit in der Namengebung konnte bisher nicht erzielt werden.

Relativ einfach sind im allgemeinen die Verhältnisse in der amerikanischen Literatur. Amerikanische Autoren, so beispielsweise Gross, unterscheiden nur 3 Formen, nämlich Dünndarm-Dünndarminvaginationen (ileoileale I.), reine Dickdarminvaginationen (colocolische I.) und Dünndarm-Dickdarminvaginationen, die abgesehen von den mehrfachen Invaginationen ausnahmslos als ileocolische Einscheidungen zusammengefaßt werden. Vornehmlich in der europäischen Literatur werden dagegen die Dünndarm-Dickdarminvaginationen noch weiter unterteilt, nämlich in die Gruppe der sog. ileocolischen und der sog. ileocöcalen Formen. Daß ein solches Vorgehen berechtigt ist, wird noch ausgeführt werden. Es war Leichtenstern, der im Jahre 1873 aus der Gruppe der Dünndarm-Dickdarminvaginationen, die damals ileocolisch oder ileocöcal genannt wurden, die ileocöcale Invagination als besondere Form herausstellte. Leichtenstern wollte als ileocöcale Invagination nur eine solche bezeichnet wissen, bei der das terminale Ileum unter Vorantritt der Valvula ileocöcalis in das Coecum invaginiert war. Für eine Einstülpung des Ileum durch die Cöcalklappe dagegen gebrauchte er die Bezeichnung ileocolische Invagination. Wenn die damalige Vorstellung vom Entstehungsmechanismus der Darmeinscheidung ganz allgemein auch heutzutage nicht mehr haltbar ist, so haben sich doch die Bezeichnungen großenteils eingebürgert. Dabei hält ein Teil der Autoren an der Definition der ileocöcalen Invagination von Leichtenstern fest und bezeichnet als solche nur Einscheidungen, wo die Valvula Bauhini den Kopf

*Herrn Prof. Dr. H. Goecke zum 12. 11. 1960 gewidmet.

der Intussusception bildet. Andere Untersucher dagegen, wie beispielsweise Grob, charakterisieren die ileocöcale Invagination in anderer Weise. Während er die ileocolische Invagination als Einschiebung des unteren Dünndarms in das Colon ohne Beteiligung von Coecum und Appendix definiert, charakterisiert er die ileocöcale Invagination dagegen als solche mit Beteiligung von Coecum und Appendix. Eine solche Betrachtungsweise ist insofern berechtigt, als in den meisten Fällen von Dünndarm-Dickdarminvagination mit Beteiligung von Coecum und Appendix die Einscheidung ihren Ausgangspunkt von einem Darmabschnitt des terminalen Ileum nimmt.

Alle diese Bezeichnungen basieren auf der durch die Beobachtungen von tierexperimentellen Invaginationen widerlegten Vorstellung, daß bei der Bildung einer Invagination das Invaginat durch die Peristaltik analwärts vorgetrieben werde. Wie schon andernorts berichtet, entsteht eine Darmeinscheidung auf Grund der Tätigkeit und auf Kosten der Darmanteile, die zum Invaginans bzw. Intussuszipiens werden, wobei ein aboral gelegener Darmanteil über den oralwärts anschließenden Darmabschnitt wandert und diesen einscheidet. Es handelt sich also zunächst *nicht um ein Hinabwandern* des Invaginatum, *sondern um ein Hinaufwandern* des Invaginans bzw. Intussuszipiens. Bei einer primären Dünndarmeinscheidung im Bereich des terminalen Ileum gerät mit weiterem Fortschreiten das Invaginat passiv auf Grund des aktiven Hinaufwanderns der caudal anschließenden Darmabschnitte (Dünndarm und Dickdarm) schließlich in den Bereich von Coecum und Colon. Dadurch ist aus der anfänglich reinen ileoilealen eine sog. ileocolische Invagination entstanden, d. h. das äußere Blatt der Scheide wird nicht mehr vom Dünndarm allein sondern nun auch teilweise von Coecum bzw. Colon gebildet. Mit weiterem Fortschreiten werden immer größere Anteile der äußeren Scheide vom Dickdarm gebildet. Erst wenn Coecum bzw. Colon über die äußere Umschlagfalte hinaus sich nun auch an der Bildung des inneren Blattes der Scheide beteiligen, wird aus der ileocolischen eine ileocöcale Invagination. Das *Kriterium einer ileocöcalen Invagination* ist also der Befund einer Beteiligung von Dickdarm an dem inneren Blatt der Scheide. Diese Tatsache ist insofern bedeutsam und berechtigt zu der Abtrennung der ileocöcalen Form, als mit diesem Ereignis die Masse der eingescheideten Anteile (Darm und Mesenterium) erheblich zunimmt und die Aussichten auf eine Spontanlösung relativ plötzlich sehr viel geringer sind. Mit weiterer Ausdehnung kommt verständlicherweise sehr rasch auch die Appendix in den Bereich des inneren Blattes der Scheide zu liegen, so daß man bei einem derartigen Befund sofort die Diagnose einer ileocöcalen Invagination stellen darf, ihr Fehlen im Bereich des inneren Blattes der Scheide jedoch nicht das Vorliegen einer ileocöcalen Invagination ausschließt.

Es dürfen demnach entsprechend der Lokalisation folgende Typen von einfacher Invagination unterschieden werden, die folgendermaßen definiert sind:

1. *Invaginatio ileoilealis:* Dünndarm ist von Dünndarm eingescheidet. Invaginat wie Invaginans werden nur von Dünndarm gebildet. Hierbei wird wie allgemein in der Literatur unterstellt, daß es sich in der Regel bei den Dünndarminvaginationen um solche des Ileum und nur ausnahmsweise um solche des Duodenum bzw. des Jejunum handelt.

2. *Invaginatio colocolica:* Dickdarm ist von Dickdarm eingescheidet. Invaginat wie Invaginans werden nur von Dickdarm gebildet.

3. *Invaginatio ileocolica:* Dünndarm ist von Dünndarm und Dickdarm bzw. nur Dickdarm eingescheidet, wobei aber das innere Blatt der Scheide ausschließlich von Dünndarm gebildet wird. Der Dickdarm reicht nicht über die äußere Umschlagfalte hinaus.

4. *Invaginatio ileocöcalis:* Dünndarm ist von Dickdarm eingescheidet, wobei auch das innere Blatt der Scheide in mehr oder minder großer Ausdehnung von Dickdarmanteilen gebildet wird.

Diese Einteilung basiert auf der Vorstellung, daß die ileocöcale Invagination in der Regel aus einer ileocolischen bzw. primären Dünndarmeinscheidung entsteht mit Ausnahme solcher seltener Grenzfälle, wo beispielsweise die Valvula Bauhini selbst den primären Ausgangspunkt der Einscheidung darstellt. Manche Autoren charakterisieren die oben genannte Entstehungsweise noch durch die Bezeichnung ileocolocöcale Invagination und stellen darüber hinaus als ileocöcocolische Invagination eine solche heraus, bei der durch das weitere Fortschreiten einer ileocöcalen Invagination immer größere Anteile des Colon in die Einscheidung einbezogen wurden. Man wird auf eine solche weitere Unterteilung im Interesse der Vereinfachung bzw. der Verständlichkeit auch für den Nichtspezialisten ohne Nachteile verzichten dürfen. Auch die Benennung weiterer Sonderformen wie Invaginatio caputcoeci, Invaginatio coecocolica und Invaginatio ileocoecocaputcoeci ist ohne praktische Bedeutung, da ihr Vorkommen zumindest eine Ausnahme darstellen dürfte.

Neben diesen einfachen gibt es noch multiple und mehrfache Darmeinscheidungen. Wie tierexperimentelle Beobachtungen zeigten, wirkt jede Invagination begünstigend auf die Bildung neuer Einscheidungen, die ausnahmslos caudal der primären entstehen, so daß auf Grund der Lokalisation geradezu ein Rückschluß auf die Reihenfolge ihrer Entstehung möglich ist. Erreicht die sekundär entstandene Intussuszeption mit weiterem Fortschreiten die primäre und scheidet sie ihrerseits ein, so haben wir eine doppelte Invagination vor uns. In Tierversuchen bei Kaninchen ließ sich wiederholt die Bildung einer doppelten Dünndarminvagination beobachten. Bekanntlich sind mehrfache Einscheidungen im Bereich der Dünndarm-Dickdarmgrenze im Säuglings- und Kleinkindesalter durchaus nicht so selten. Wird beispielsweise eine primäre Dünndarminvagination sekundär von einer ileocolischen überwandert, so resultiert eine ileo-ileocolische Form. Die exakte Bezeichnung müßte

Invaginatio ileoileo-ileocolica lauten, doch wird man unter Beachtung dieser Verhältnisse vereinfachend an dem schon eingeführten Namen ileo-ileocolische Invagination festhalten dürfen. Schließlich muß die Invaginatio ileo-ileocoecalis erwähnt werden, bei der eine primäre ileoileale Einscheidung sekundär von einer ileocöcalen erreicht und überwandert wurde.

Damit ergibt sich für die verschiedenen Erscheinungsformen der orthograden Darmeinscheidung folgendes Einteilungsschema, wenn man von gelegentlich in der Literatur beschriebenen Raritäten absieht. (s. dazu Abb. 1):

Einfache Darmeinscheidungen:	*Mehrfache Darmeinscheidungen:*
Invaginatio ileoileal is	Invaginatio ileo-ileoileal is
Invaginatio ileocolica	Invaginatio ileo-ileocolica
Invaginatio ileocoecalis	Invaginatio ileo-ileocoecalis
Invaginatio colocolica	(Invaginatio colo-colocolica)

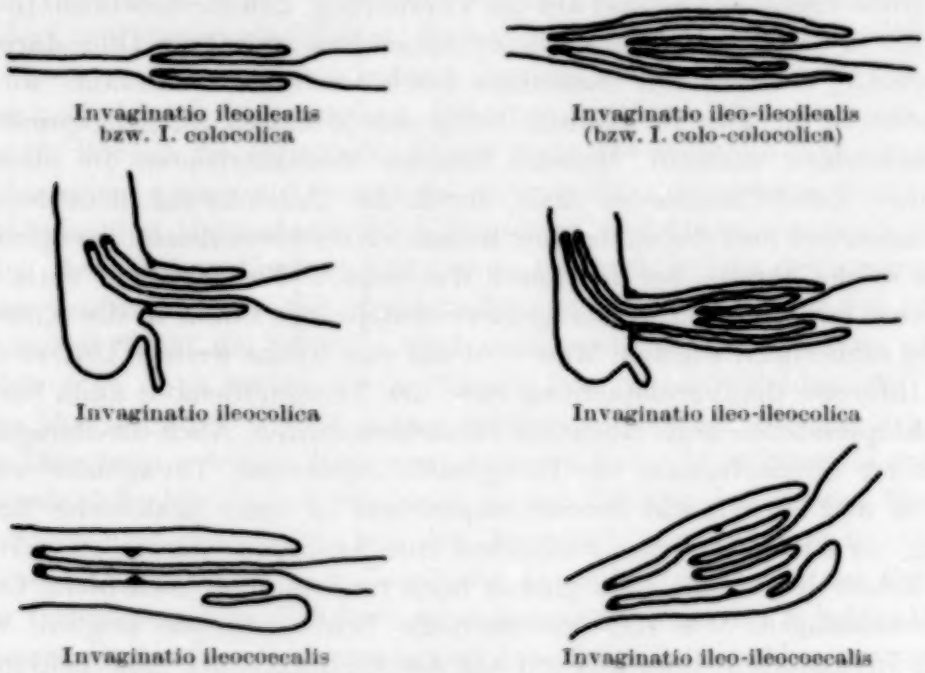


Abb. 1. Schematische Darstellung der verschiedenen Formen von einfacher und mehrfacher Darminvagination

Zusammenfassung

Darstellung und Definition der verschiedenen Arten von orthograder Darminvagination. Neben *reinen Dünndarm-* und *Dickdarminvaginationen* wird bei den Einscheidungen im Bereich der Dünndarm-Dickdarmgrenze eine *ileocolische* und *ileocöcale* Form herausgestellt. Auf die Berechtigung der Unterscheidung letzterer wird hingewiesen. Schließlich wird an Hand des Entstehungsmechanismus der multiplen und mehrfachen Invaginationen die Definition und Nomenklatur solcher Formen besprochen.

Literatur

Allaines, F. d', et J. Armingeat: L'invagination intestinale aigue du nourisson. Monogr. Paris: Gauthier-Villars et Cie 1931.

Braun, W., u. W. Wortmann: Der Darmverschluß. Berlin: Springer 1924.

Catel, W.: Normale und pathologische Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal. Leipzig: Thieme 1936 u. 1937.

Condon, J. B., u. H. A. Oberhelman: Arch. Surg. (Chicago) **73**, 399 (1956).

Duhamel, B.: Chirurgie du nouveau-né et du nourisson. Paris: Masson 1953.

Fèvre, M.: J. Chir. (Paris) **67**, 5 (1951).

Fitzwilliams, D. C. L.: Pathology and etiology of intussusception from study of 1000 cases. Lancet **1**, 628 u. 709 (1908).

Grob, M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie. Stuttgart: Thieme 1957.

Gross, R. E.: The surgery of infancy and childhood. Philadelphia-London: Saunders 1953.

Heinisch, H.-M.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der passageren und der pathologischen Darminvagination. Münch. med. Wschr. **102**, 1572 (1960).

— Über den Entstehungsmechanismus der orthograden Darminvagination im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Invaginationen an der Valvula ileocoecalis. Z. Kinderheilk. **84**, 271 (1960).

Juillard, E.: L'invagination intestinale. Paris: Maloine 1950.

Kleinschmidt, O., u. J. Hohlbaum: In: Die Chirurgie. Herausgegeben von M. Kirschner u. O. Nordmann, Bd. VI. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1941.

Kock, A., u. H. P. T. Oerum: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. **25**, 293 (1913).

Leichtenstern, O.: Vrtljschr. f. d. prakt. Heilk. (Prag) **118—119**, 189 (1873).

— Vjschr. f. d. prakt. Heilk. (Prag) **120**, 59 (1873).

McIvre, M. A.: Acute intestinal obstruction. New York: Hoeber 1934.

Müller, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **266**, 421 (1950).

Obadalek, W.: Beitr. klin. Chir. **159**, 160 (1934).

Oberniedermayr, A.: Lehrbuch der Chirurgie und Orthopädie des Kindesalters. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Ravitch, M. M., and R. M. McCune jr.: J. Pediat. **37**, 153 (1950).

— Intussusception in infants and children. Springfield (Ill.): Thomas 1959.

Wild, F.: Helv. chir. Acta **23**, 461 (1956).

Wilms, M.: Der Ileus. Deutsche Chirurgie. Lieferung 46. Stuttgart: Enke 1906.

Dr. med. H.-M. Heinisch, Köln-Lindenthal, Lindenburg, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 548—559 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Influenza-Virus und Staphylokokken im Unterhautgewebe*

Ein Beitrag zum Virus-Bakterien-Synergismus

Von

H. Stickl und B. Ehmann**

(Eingegangen am 12. September 1960)

Zahlreiche *Viruserkrankungen*, vor allem die Grippe, schaffen allgemeine und lokale Voraussetzungen im Körper, die *bakteriellen Infektionen* Haften und Ausbreitung ermöglichen (Lit. s. b. Heinlein 1949 u. 1954 und Stickl 1960): Das Virus als der primäre ätiologische Teil der Erkrankung wirkt dabei als Initiation einer großen und bunten Zahl von Bakterieninfektionen, diese aber bestimmen ihrerseits den weiteren Verlauf und die Schwere des Krankheitsbildes (ätiologische Association, Doerr).

Diesen kombinierten Virus-Bakterien-Infektionen kommt wegen ihrer Häufigkeit und der Schwere des Krankheitsbildes große *praktische Bedeutung* zu, und die Kenntnis aller Faktoren, auch einzelner Vorgänge, ist für das Verständnis des Gesamtbildes von Interesse.

Die *folgenden Versuche* befassen sich mit Ansiedelung, Persistenz und Wachstum von Bakterien im *Unterhautbindegewebe*, mit der Ausbildung bakterieller Abscesse und ihrer phlegmonösen Ausbreitung in der Haut unter der fördernden und bahnenden Wirkung von Influenza-A-Virus.

Material und Methoden

Influenza-A-Virus (PR 8): Gewinnung des Virus durch Sedimentation aus Allantoisflüssigkeit infizierter 9 Tage alter Hühnerembryonen; einmaliges Waschen des Virus in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung. Die Aktivität der Virussuspension wird mittels der Hämagglutinationsreaktion nach Salk geprüft und auf 10 Hämagglutinationseinheiten (HE) eingestellt.

Bakterien: Für alle Versuche wird ein penicillinresistenter hämolysierender Staphylokokkenstamm verwendet, der in 2%iger Normalbouillon mit 600 E Penicillin/ml noch ungehindertes Wachstum zeigt. Die Keime kamen im Nährmedium der 24 Std-Kultur und gewaschen, in physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert zur Anwendung. Der Überstand der 24 Std-Kultur enthielt ein hitzestabiles Hämolysin. Als *Versuchstiere* wurden gesunde Meerschweinchen und Kaninchen einer Inzucht verwendet.

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Versuche.

** In Zusammenarbeit bei den Versuchen über die Hautpersistenz von Keimen (IV).

Die Injektion der Keim- und Virussuspensionen erfolgte in Mengen von 0,2 bzw. 0,5 ml subcutan in die mit Jodalkohol gereinigte und desinfizierte, geschorene Bauchhaut der Tiere. Töten der Tiere jeweils nach 48, 72 und 96 Std mit Leuchtgas oder durch Evipanüberdosierung. Abpräparieren unter sterilen Kautelen der mit Jodalkohol desinfizierten Bauchhaut samt Unterhautbinde- und -fettgewebe. Ausmessen der ödömatös bzw. phlegmonös veränderten subcutanen Hautbezirke, Abpräparieren des Unterhautgewebes in einem Umkreis von etwa 3 cm um die Injektionsstelle bis auf die Lederhaut. Feines Zerkleinern des Unterhautgewebes mittels Starscheren und Suspendieren des zerkleinerten Gewebes, so daß jeweils 0,1 g Gewebe auf 0,4 ml einer 2%igen Standardnährbouillon mit 200 E Penicillin/ml kommen. Durch den *Penicillinzusatz* soll erreicht werden, daß nur die injizierten penicillinresistenten Keime anwachsen, evtl. als Verunreinigung hinzugekommene Bakterien gehemmt werden.

Da die Gewebssuspension in Bouillon insgesamt getrübt war, wurde das Keimwachstum durch Zusatz von Formazanreagens (Triphenyl-Tetrazoliumchlorid nach Rajam u. Adcock) festgestellt. Nach beginnender Formazanrötung wurden von den einzelnen Gewebssuspensionen jeweils 0,05 ml auf frische penicillinhaltige Bouillon übertragen; außerdem erfolgte noch Ausstrich auf Blutagarplatten, denen penicillinhaltige Testplättchen aufgelegt wurden. Die Auswertung erfolgte nach der zeitlichen Persistenz der Keime im Unterhautgewebe und nach der Intensität der bakteriellen Infektion.

Farbtest mit Trypanblau nach Menkin: Die lokale entzündungsfördernde Reizwirkung von Testsubstanzen ließ sich in folgender Weise darstellen: Albinokaninchen erhielten je kg Körpergewicht 1 ml einer 1%igen, angewärmten Trypanblaulösung intravenös injiziert, 10 min danach je 0,2 ml der zu testenden Lösung intracutan in die geschorene Bauchhaut. Die Ausmessung der entstehenden Blauhöfe erfolgte nach 30, 90 und 180 min (Bewertung nach + bis + + + + +).

Der *Farbtest mit Methylenblau* diente der Messung und Beurteilung von Verteilung und Verweildauer von ins Gewebe eingebrachten Substanzen (z. B. Methylenblau) — und damit vom Funktionszustand der sog. Gewebsbarriere — unter dem Einfluß von Bakterien, Bakterienprodukten und von Virus. Je Injektionsstelle wurde 0,1 ml einer 2%igen wäßrigen Methylenblaulösung injiziert, zusammen mit den Testsubstanzen. Die Ausbreitung des Blauhofes wurde sofort nach Injektion und in stündlichen Intervallen gemessen; hierzu wurde in 2 Richtungen der Durchmesser des kreisrunden oder eliptischen Blauhofes bestimmt und seine Fläche berechnet. Aus mindestens 4 Injektionsstellen an mindestens 2 Tieren wurde das arithmetische Mittel der Flächengröße gewonnen.

Beschreibung der Versuche[1]

I. Verteilung und Abtransport von ins Gewebe eingegebenem Methylenblau wurde durch subcutane Injektion folgender Versuchsansätze an 2 Kaninchen mit insgesamt 16 Injektionsstellen geprüft:

A. 0,1 ml wäßriger 2%iger Methylenblaulösung + 0,3 ml physiol. Kochsalzlösung (Leerkontrolle).

B. 0,1 ml Methylenblaulösung + 0,2 ml physiol. Kochsalzlösung + 0,1 ml Influenza-A-Virus (PR 8) mit einer Aktivität von 10 H. D.

C. 0,1 ml Methylenblaulösung + 0,2 ml physiol. Kochsalzlösung + 0,1 ml Staphylokokkenkeimfiltrat mit hämolysierender Aktivität.

[1] Fräulein Elisabeth Nagel und Herrn Laborant Werheid danken wir für wertvolle Assistenz bei Durchführung der Versuche.

D. 0,1 ml Methylenblaulösung + 0,1 ml physiol. Kochsalzlösung + 0,1 ml Influenza-A-Virus (PR 8) + 0,1 ml Staphylokokkenkeimfiltrat.

In der Leerkontrolle (A) erfolgte rasche Ausbreitung mit raschem Abblassen und raschem Schwinden der Blauhöfe, während nach kombinierter Anwendung von Influenza-A-Virus und hämolysierendem Keimfiltrat (D)

Tabelle 1. *Flächengröße (mm^2) der durch Methylenblau verursachten Blauhöfe bei intracutaner Injektion der Versuchsansätze A-D (2 Albinokaninchen mit insgesamt 16 Injektionsstellen)*

Zeit nach der Injektion	Material A Kontrolle (phys. NaCl)	B Influenza-A-Virus (PR 8)	C Bakt. Hämolysin (hämolysier. Keimfiltrat)	D Influenza-A-Virus (PR 8) + Keimfiltrat
10 min	272	255	255	340
3 Std	360 Farbe: blaßblau	456	392	527 Farbe: intensivblau
24 Std	ca. 4 Farbe: stark abgeblaßt	90	68	90

die Färbung der Blauhöfe intensiv blieb und eine zentrale Zone stärkster Färbung aufwies; hier kam es an 2 Injektionsstellen auch zu petechialen Blutungen; die Haut war ödömatös durchtränkt und deutlich wärmer als in der Umgebung. Die *Ergebnisse* sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

II. Die lange und intensive Blaufärbung eines relativ großen Hautbezirkes nach Injektion von Influenzavirus mit hämolysierendem Staphylokokkenfiltrat läßt auf eine verzögerte Eliminierung des Farbstoffes in diesem *stark entzündlich gereizten Gewebe* schließen. Die folgenden Versuche sollen die Frage klären, ob sich die *erhöhte Gewebsbarriere* durch *Hyaluronidase* überwinden läßt.

Die Ansätze A—D kamen in gleicher Art zur Anwendung; es wurden lediglich je Injektionsstelle anstatt 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung die gleiche Menge einer frisch zubereiteten „Kinetin"-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung (in 0,1 ml 1 E. Hyaluronidase) zugesetzt. Die arithmetischen Mittel aus insgesamt 16 ausgemessenen Blauhöfen, gewonnen an 2 Albinokaninchen, sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Auch hier ist bei der *kombinierten Injektion* von Virus mit hämolysierendem Keimfiltrat eine stärkere Durchwärmung und ödömatöse Durchtränkung der Haut zu beobachten (Ansatz D); hier kam es, verglichen mit den Versuchsansätzen A—C unter Hyaluronidasewirkung, nicht zu einer derart schnellen Ausbreitung der Blauhöfe mit nachfolgendem raschem Abblassen und mit Zurückgehen der Hofgrößen; die Blauhöfe blieben vielmehr über längere Zeit intensiv gefärbt und deutlich abgrenzbar; eine *Abschwächung des Hyaluronidaseeffektes* ist festzustellen.

III. Die bei I. und II. festgestellte besonders intensive Erhöhung der Gewebsbarriere von Influenza-A-Virus und bakterienfreien, hämolysierenden Keimfiltraten läßt bei Eingabe von virulenten Keimen eine lange Persistenz dieser Keime und wenn es nicht zu Abszedierungen kommt —

Tabelle 2. *Flächengröße (mm²) der durch Methylenblau verursachten Farbhöfe bei intracutaner Injektion der Versuchsansätze A—D (s. o.)*

Zeit nach der Injektion	Material A Leerkontrolle (mit Hyaluronidase: A—D)	B Aktives Influenza-A-Virus (PR 8)	C Keimfiltrat (bakt. Hämolysin)	D Aktives Influenza-A-Virus + Keimfiltrat
5 min	800	600	560	456
8 Std	144 Farbe: blaß	192 blaßblau	187 blaßblau	305 intensivblau
24 Std	∅ Farbe stark abgeblaßt	15	6	nicht meßbar, da diffuse Verfärbung

eine verlängerte Dauer der in der Haut ablaufenden *entzündlichen Prozesse* erwarten. Die bevorzugte Ablagerung von Trypanblau in entzündlich irritiertem Gewebe (MENKIN), diente der Beantwortung obiger Frage. Insgesamt 3 Albinokaninchen erhielten folgende Versuchsansätze subcutan in einer Serie von jeweils 3 Injektionsstellen injiziert:

A. 0,2 ml einer Suspension von Influenza-A-Virus (PR 8) mit einer Aktivität von 10 HD + 0,2 ml physiol. Kochsalzlösung.

B. 0,2 ml einer nativen 24stündigen Bouillonkultur von hämolysierenden, gelben Staphylokokken + 0,2 ml physiol. Kochsalzlösung.

C. 0,2 ml Influenza-A-Virus (wie b. A.) + 0,2 ml einer nativen Bouillonkultur von hämolysierenden, gelben Staphylokokken.

Tabelle 3. *Trypanblauversuch nach* MENKIN: *Größe und Intensität der Blaufärbung von + bis ++++. Messung an 3 Albinokaninchen mit insgesamt 27 Teststellen*

Zeit nach Injektion	Material A	B	C
6 Std	+	+++	++++
2 Tage	∅	+	++
5 Tage	∅	∅	+
10 Tage	∅	∅	(+)

Die intravenöse Injektion von Trypanblaulösung (Ohrvene der Kaninchen) erfolgte bei dem jeweiligen Versuchstier nach 6 Std und 10 Tagen (a), nach 2 und 10 Tagen (b), nach 5 und 10 Tagen (c). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die subcutane *kombinierte* Injektion von aktivem Influenza-A-Virus (PR 8) mit virulenten Staphylokokken führt noch nach 10 Tagen zu einer gerade noch erkennbaren Blaueinlagerung ins Gewebe, die als Zeichen noch bestehender *entzündlicher Irritation* zu bewerten ist; dabei ist nach

der ersten Trypanblauinjektion das Gewebe noch diffus verfärbt; wenn auch diese Blaufärbung stark abgeblaßt ist, so bleibt die erneute Farbeinlagerung nach der 2. Trypanblauinjektion — wenn auch gut erkennbar — erschwert in Intensität und Ausmaß zu beurteilen; sie wurde deshalb nur mit + angegeben; die gleiche Staphylokokkenkultur (Keimsuspension) *allein* läßt 2 Tage nach Injektion noch eine deutliche Gewebsreaktion erkennen; zu einem späteren Zeitpunkt ist sie nicht mehr nachweisbar. Bei einem der Tiere entwickelte sich, ausgehend von einer der Injektionsstellen (Ansatz C), nach 2—3 Wochen eine ausgedehnte Bauchdeckenphlegmone.

IV. Die folgenden Versuche sollen klären, wie lange vermehrungsfähige *Keime im Gewebe persistieren* können, wenn gleichzeitig an Ort und Stelle zusätzlich Influenza-A-Virus zur Wirkung kommt.

Insgesamt 9 Kaninchen erhielten je Tier 4 (2 × 2) subcutane Injektionen der Ansätze A und B und 6 Meerschweinchen je 1 Injektion von A oder B (s. u.). Die folgenden *Versuchsansätze* kamen zur Anwendung:

A. 0,5 ml Suspension penicillinresistenter Staphylokokken als 24stündige Bouillonkultur + 0,5 ml physiol. Kochsalzlösung. (Die Meerschweinchen erhielten nur 0,2 ml der Keimsuspension.)

B. 0,5 ml penicillinresistenter hämolysierender Staphylokokken (wie b. A) + 0,5 ml Influenza-A-Virus (PR 8) mit einer Aktivität von 10 HD. (Die Meerschweinchen erhielten den gleichen Ansatz, jedoch jeweils nur je 0,2 ml.)

Mit der Verwendung penicillinresistenter Keime bei gleichzeitiger intravitaler Gabe von Penicillin (i. v.) bzw. bei Zusatz in vitro, sollte ermöglicht werden, sekundär bei der Präparation des Unterhautgewebes (s. o.) als Verunreinigung eingebrachte Keime abzutrennen. Daher ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die aus dem Gewebe gezüchteten Keime identisch sind mit denjenigen, die im Versuch mit den Ansätzen A und B eingebracht wurden — d. h., daß es sich nicht um zufällige Verunreinigungen handelt. Es ergab sich jedoch, daß die Ergebnisse am besten zu beurteilen waren, wenn die Ablesung des Keimwachstums in der Gewebe-Bouillonsuspension 2 bzw. 6 Std nach Einbringen des Gewebes in die angewärmte 2%ige Standardbouillonlösung erfolgte (Formazanrötung und Abstrich auf Blutagarplatten); zu späterem Zeitpunkt (oft schon nach 24 Std) erfolgte ein Überwuchern mit anderen Keimen, teilweise penicillinresistenten Pilzkulturen, obgleich bei der Präparation der Haut sterile Kautelen beachtet wurden. Vorbehandlung von 2 Tieren durch intravenöse Injektion von 200000 E Penicillin je kg Kaninchen 4 Std vor Versuchsbeginn, ergab ein derart schlechtes und langsames Angehen der ins Gewebe eingegebenen penicillinresistenten Staphylokokken, so daß nach über 48 Std Inkubation des Gewebsbreies eine Abtrennung von anderen, im Beginn der Vermehrung stehenden Mischkeimen nicht möglich war. Zerkleinern des Gewebes mit Starscheren oder mit dem ten Broeckschen Glasmörser ergab fernerhin bessere Ergebnisse, als hochtouriges Homogenisieren (30000 U/p.M.) über 3 bzw. 5 min mit dem motorgetriebenen Gewebehomogenisator.

Zuvor berichtete Versuche (s. III.) ließen an Hand der bei kombinierter Anwendung von Staphylokokken mit Influenzavirus zu beobachtenden, länger anhaltenden, lokalen Entzündungsreaktionen im Gewebe erwarten, daß sich im Zeitraum bis zu etwa 10 Tagen nach Injektion Keime im Gewebe nachweisen ließen. Wie Vorversuche an 2 Kaninchen zeigten,

war nicht nur die lokale Entzündungsreaktion im Gewebe stärker (s. bei I. und III.), sondern es ließen sich auch länger (>96 Std) und besser die eingegebenen Keime aus dem Gewebebrei nachweisen, wenn nicht gewaschene Keimsuspensionen, sondern die die Keime und deren toxische Produkte enthaltende Nährbouillon verwendet wurde. Die folgenden *Ergebnisse* an Kaninchen wurden mit der nativen Bouillonkultur von hämolysierenden, gelben, penicillinresistenten Staphylokokken gewonnen; sie sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4. *Persistenz von hämolysierenden, gelben Staphylokokken im Unterhautgewebe von 7 Kaninchen nach subcutaner Injektion (Ansatz A und B, s. o.). Keimnachweis von + bis ++++*

Zeit (Ansatz)	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage
A Hämolysierende gelbe Staphylokokken allein	++	∅	∅	∅
B Hämolysierende gelbe Staphylokokken + Influenza-A-Virus	+++	+++	++	(+) (bei einem Tier ++++)

Bei einem der 3 mit Trypanblau behandelten Tiere, die nicht getötet wurden, entwickelte sich nach Ablauf von 2—3 Wochen an der kombiniert mit Virus und Bakterien behandelten Stelle (s. bei III.) eine ausgedehnte *Bauchdeckenphlegmone*. Da die Kaninchen bei gleichzeitiger Injektion der Ansätze A und B heftige *Allgemeinreaktionen*, wie Fieber, Schlappheit mit Freßunlust usw. und in einem Fall Durchfälle aufwiesen, wurde der Versuch zur *Ausschaltung unspezifischer Effekte* mit geringen Mengen der Ansätze A und B in sonst gleicher Weise (s. o.) an Meerschweinchen gleichen Alters und etwa gleicher Größe (200—250 g) durchgeführt, wobei jedes Tier nur jeweils 1 Injektion eines der beiden Ansätze erhielt.

Auch hier erfolgte die Auswertung des Versuches durch steriles Abpräparieren von Haut und Unterhautgewebe, Gewinnen und Zerkleinern des Unterhautgewebes, Einbringen des Gewebsbreies in penicillinhaltige 2%ige Standardnährbouillon; Ablesen des Keimwachstums an der Formazanrötung und Abimpfen auf mit Penicillintestplättchen belegte Blutagarplatten. Da sich bereits bei 24 und 48 Std nach Injektion der Ansätze eindeutige Ergebnisse gewinnen ließen, und diese Versuche in erster Linie der Kontrolle von an Kaninchen gewonnenen Ergebnissen dienten, wurde auf weitere Versuche mit größeren Zeitintervallen verzichtet.

Die Ergebnisse der Versuche mit Meerschweinchen sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

Bereits nach 24 Std waren bei kombinierter Injektion von Virus und Keimen bei Meerschweinchen deutliche Unterschiede im Keimgehalt des Gewebes nachweisbar; an dieser Stelle fühlte sich die Haut wärmer an als die Umgebung und wies ein deutlich tastbares und bei Präparation

Tabelle 5. *Persistenz von Keimen im Unterhautgewebe von Meerschweinchen. Keimnachweis von + bis ++++*

Zeit	24 Std	48 Std
A Gelbe, hämolysierende Staphylokokken (0,2 ml s. c. allein)	(+) Keine grob nachweisbaren Gewebsveränderungen	+
B Gelbe, hämolysierende Staphylokokken + Influenza-A-Virus (kombinierte Injektion s. c.)	++ Starkes Unterhautödem mit geringer eitriger Infiltration; punktförmige Hämorrhagien	+++ Ausgedehntes, sulziges, teilweise hämorrhagisches Unterhautödem mit stibbchenartiger, eitriger Infiltration

sichtbares sulziges Ödem auf. Die mit der gleichen Menge an Bakterien allein behandelten Tiere ließen nur unmittelbar um die Einstichstelle herum eine gewisse, an Intensität und Ausmaß begrenzte Hautreaktion erkennen.

Besprechung der Ergebnisse

Die bekannte Tatsache, daß Virusinfektionen Haften und Ausbreitung bakterieller Infektionen fördern können, gestattet die folgenden *Erklärungsmöglichkeiten:* Die vorausgehende Virusinfektion bahnt den Bakterien den Weg („Schrittmacherkrankheiten", B. de Rudder):

1. durch Veränderung der Reaktionsbereitschaft des Organismus und Schwächung seiner unspezifischen Abwehrkraft; hierbei wird latent verharrenden Keimen oft ein günstiger Boden („parallergische Provokation") für ihre Aktivierung bereitet (z. B. durch Grippe, Varicellen, Pocken, Masern; Stomatitis; vgl. Vaccinationsangina u. a.).

2. Der vorausgehende Virusinfekt führt zu einer lokalen Schädigung von Zellen und Geweben, so daß eindringenden Keimen an Ort und Stelle kein Widerpart geboten werden kann (Grippe, Stomatitis, Varicellen u. a.).

Wie die genannten Beispiele, vor allem Grippe, Stomatitis, Varicellen, zeigen, ist eine Abgrenzung allgemeiner und lokaler Reaktionen im pathogenen Mechanismus synergistischer Virusbakterieninfektionen nicht möglich; viele Faktoren — auch durchaus noch unbekannte — mögen eine Rolle spielen (s. b. Stickl 1960), doch gerade die detaillierte, experimentell gewonnene Kenntnis der einzelnen dabei ablaufenden Vorgänge kann zum Verständnis des Gesamtbildes beitragen. Damit ergeben sich auch Gesichtspunkte, die Zustandekommen und Wesen menschlicher Erkrankungen erklären können.

Vor allem den *lokalen Vorgängen* beim Zustandekommen synergistischer Virus-Bakterienwirkungen im Unterhautgewebe gelten die berichteten Versuche. Sie gründen auf frühere eigene Untersuchungen (1958, 1960), in denen gezeigt werden konnte, daß durch Influenzavirus Zellen und

Gewebe in hohem Grade anfällig werden gegenüber bakteriellen Giftstoffen. Diese toxinsensibilisierende Eigenschaft des Influenzavirus ließ sich auf seine Enzymaktivität (Neuraminidase) zurückführen und durch das gleichartig wirkende Lyoenzym der Choleravibrionen („RDE") reproduzieren.

Auch die hier vorliegenden Untersuchungen lassen den geschilderten Mechanismus erkennen, da im Verein mit Influenzavirus ungereinigte Bakterienkulturen, toxische Begleit- und Stoffwechselprodukte der hämolysierenden Staphylokokken enthaltend, eine weitaus stärkere gewebsschädigende und entzündungsaktive Wirkung enthalten, als gewaschene, toxinarme Keimsuspensionen.

Hierdurch wird — sozusagen — ein *doppelter synergistischer Effekt* erzeugt; entzündliches Ödem, Capillarlähmung, Schädigung der Zellfunktion (insbesondere von Zellen des aktiven reticulohistiocytären Systems) verzögern die Eliminierung von Virus, Bakterien und deren giftigen Produkten (vgl. die verzögerte Methylenblauausschwemmung aus dem Unterhautgewebe und die Hemmung des Spreading-Effektes der Hyaluronidase: Versuch I. u. II.); sie können somit länger und intensiver zur Wirkung gelangen. Gewebs- und Zellschädigung im Verein mit Hemmung von Stoffaustausch und von Reinigung und Regenerierung des Gewebes sind es also, die als *Ursache für die lange Persistenz virulenter Keime*, als Ursache für deren Vermehrung und neuerliche zusätzliche, abscedierende oder phlegmonöse Gewebszerstörung anzusehen sind.

Allein nämlich — ohne die vorbereitende Wirkung des Influenzavirus — werden die Keime (hämolysierende gelbe Staphylokokken) und deren toxische Produkte nach subcutaner Injektion rasch aus dem Gewebe beseitigt: schon nach kurzer Zeit (24—48 Std) sind die experimentell eingebrachten Keime nicht mehr im Gewebe nachweisbar.

Die Frage nach Beseitigung und Vernichtung gewebsfremder Substanzen in Zusammenhang mit der lokalen Infektabwehr hängt offenbar auch mit der *Mucopolysaccharidbarriere des Gewebes* und mit Faktoren zusammen, die diese Barriere beeinflussen, wie der Spreading-Faktor und die sog. H-Substanzen. Ausführlich berichteten hierüber Kliewe u. v. Wasielewski, ferner Duran-Reynals sowie Halpern und Mitarbeiter u. a.; danach kann es durch den Spreading-Faktor, Hyaluronidase oder Bakteriensubstanzen mit analoger Fermentwirkung (Duran-Reynals u. McCrea; Ewald; Henneberg u. Ortmann; Jensen; Russel u. Sherwood; v. Wasielewski; Watson u. Brandly) zu einer Virulenzsteigerung der Keime mit septikämischer Aussaat bislang örtlich begrenzter bakterieller Infektionen kommen; einen ähnlichen Effekt können durch Angriff auf die Mucopolysaccharidschranke manche Keime (Clostridien, Cholerabakterien) mit Hilfe eines bursting factors erzielen (Burnet u. Stone; Frappier u. Sherman), der offensichtlich wie das Influenzavirus als Neuraminidase wirkt und experimentelle Infektionen zu aggravieren vermag (Fredette u. Frappier). Andererseits aber kann der gleiche Mechanismus auch zu rascher Vernichtung und Beseitigung pathogener Keime führen, indem der Spreading-Faktor zu Verteilung der Keime im Gewebe und zu Eliminierung toxischer Bakteriensubstanzen führt, so daß die Noxen der cellulären und humoralen Abwehr zugänglich und angreifbar werden.

Die berichteten Versuche mit kombinierter Injektion von Influenzavirus mit virulenten Staphylokokkenkulturen lassen erkennen, daß nach anfänglich rascher Verteilung von Farbstoff (Methylenblau) und von Keimen im Gewebe, es sodann — bedingt durch Schädigung des Gewebes — nicht zu der zu erwartenden raschen Eliminierung der Keime, sondern zu deren Persistenz kommt; in dieser Phase der einsetzenden Gewebsschädigung wird der Effekt experimentell zugesetzter Hyaluronidase teilweise unwirksam gemacht. *Bakterien-Virus-Toxinsynergismus* mit lokaler Gewebsschädigung und Behinderung des Stoffaustausches im Gewebe sind also Voraussetzung für Haften und Vermehrung pathogener Bakterien.

Heinlein (1949, 1954) schildert auf Grund experimenteller Untersuchungen das Zusammenwirken von Viren und Bakterien: Influenzavirus vermag nur die obersten Zell- und Epithelschichten der Bronchien und der Lungen anzugreifen; das Flimmerepithel wird zerstört; zu entzündlichen und proliferativen Erscheinungen kommt es erst sekundär durch Freiwerden entzündlicher Reizstoffe, wie von Menkin beschrieben. Gesunde Mäuse vermögen innerhalb von 3 Std intratracheal eingebrachte Pneumokokken vom Typ I weitgehend zu eliminieren. Ist das Flimmerepithel aber geschädigt (Harford 1949, 1952), sind Ödembildung und Verschleimung eingetreten, so erfolgt in der Lunge üppiges Wachstum sekundär angesiedelter Bakterien (Burnet u. Clark; Heinlein; Hers); durch die zusätzliche bakterielle Schädigung kommen erst tiefergreifende Gewebsveränderungen mit Nekrosen und eitriger Einschmelzung zustande (Heinlein; Hers; Stuart-Harris). Durch ähnliche Mechanismen, wie hier beschrieben, jedoch entsprechend den lokalen Begebenheiten der Lungen, bewirkt also das Influenzavirus ein Persistieren von pathogenen Bakterien (z. B. Pneumokokken: Finland, Ory, Meads u. Barnes; Maxwell und Mitarbeiter, Bahrmann u. a.) und zugleich die Begünstigung des Keimwachstums (Lit. s. bei Stickl 1960).

Neben der auf entzündliche Stase und auf entzündliches Ödem zurückgehenden Behinderung des Zutritts humoraler Abwehrstoffe, kommt es durch Influenzavirus noch zu einer *direkten Schädigung von Zellen* (Hemmung der Phagocytoseaktivität; Fermenthemmung), und damit zur Schädigung der cellulären Abwehr des Gewebes. Auffallend war bei allen Versuchen die geringe eitrige und celluläre Infiltration der Gewebe.

Bei gleichzeitiger Injektion von Influenzavirus und von Staphylokokken kam es in fast allen Versuchen (Tabelle 4 u. 5) zu einer eindeutigen *Persistenz vermehrungsfähiger Keime;* dabei war die an Ort und Stelle zur Wirkung gelangende Dosis des Influenzavirus hoch. Eine Begünstigung von Staphylokokkeninfektionen um etwa das 20fache gegenüber virusfreien Kontrollen tritt aber auch bei getrennter Applikation von Virus und Bakterien ein (Dachy); dabei kommen an der Stelle der Bakterieninvasion weitaus geringere Mengen des Virus zur Wirkung auf das Gewebe, als bei lokaler simultaner Applikation von Virus und Bakterien. Selbst bei dermatotropen Viruserkrankungen, wie Masern und Varicellen, werden wahrscheinlich wesentlich geringere Virusdosen im Gewebe vorhanden sein, als bei experimenteller Injektion. Daß beim natürlichen Ablauf von Viruserkrankungen ein auch lokal wirksamer Virus-Bakterien-Synergismus zustande kommt, macht u. a. wahrscheinlich, daß natürlicherweise sowie im gezielten Experiment analoge oder identische Vorgänge sich abspielen. Diesen synergistischen Effekt des Virus mit den Staphylo-

kokken führt DACHY (s. dgl. bei HEINLEIN 1959 u. bei STICKL 1960) auf die *Toxicität des Virus* zurück. Neben den wohl am häufigsten zu beobachtenden bakteriellen Komplikationen des Respirationstraktes bei kombinierten Virus-Bakterieninfektionen, wird die *Haut* bekanntlich ebenfalls nicht selten in Form von Pyodermien, Abscedierungen und von phlegmonösen Prozessen betroffen — eine Erfahrung, die insbesondere der Kinderarzt fast täglich machen kann. Dabei kann — wie erwähnt, die im Prinzip stets auf gleiche Art zustandekommende *Bahnung und Begünstigung* bakterieller Infektionen durch Viren (Infektions- und Toxinsynergismus) nach dem jeweiligen *Ort der Manifestation* im Körper Variationen in Symptomatik und Erscheinungsbild aufweisen. Die im Unterhautgewebe von Kaninchen und Meerschweinchen angelegten Versuche dürfen daher auch in ihren Ergebnissen für eine Reihe anderer Gewebsarten zutreffen und als repräsentativ angesehen werden.

Die *Bedeutung* solcher synergistisch wirkender *Virus-Bakterieninfektionen* ist groß: WÄTJEN beschreibt bei einer Grippeepidemie bis zu 97% das Vorkommen bakterieller Infektionen. Die Kombinationen von Masern mit Tuberkulose, von Diphtherie und Masern (Noma: FREYMUTH u. PETRUSCHKY) u. a. sind als ernste Komplikationen bekannt. Manche Virus-Bakterien-Kombinationen stellen auch heute noch — trotz zahlreicher wirksamer Antibiotica — besonders für das *Kleinkindesalter* eine ernste Gefahr dar (STUART-HARRIS u. a.). So ist BURNET der Ansicht, daß Viruserkrankungen nur dann für Kinder wichtig sind, wenn sekundär bakterielle Infektionen hinzutreten (s. a. DEGEN); dies gilt allerdings für manche Viruserkrankungen (z. B. Poliomyelitis) nicht in vollem Umfange. Fast alle *Todesfälle* bei Grippe lassen sich auf einen sekundär hinzugekommenen, begleitenden Keim zurückführen (zusammenfassende Darstellung: ANDERSON; BÉCLÈRE; Commission of Acute Respiratory Diseases 1945; HEINLEIN; MASSINI u. BAUR; OPIE und Mitarbeiter; SHOPE; STICKL u. a.). GOSLINGS und Mitarbeiter konnten bei Staphylokokkenpneumonien während einer Grippeepidemie eine enge Syntropie mit vorangehenden oder gleichzeitigen Staphylokokkeninfektionen der Haut nachweisen. So sieht z. B. REINWEIN die Gefahr der Grippe nicht nur im bevorzugten Auftreten von Lungenentzündungen, sondern vor allem in der Förderung und Bahnung septischer Zustände aller Art.

Es ist also bei den verschiedensten bakteriellen Erkrankungen, insbesondere solchen mit rasch fortschreitenden und toxischen Verlaufsformen an eine als Initiation der bakteriellen Infektion ursächliche und vorangegangene Infektion mit Viren zu denken. Denn normalerweise können — dies zeigten die vorliegenden Versuche — pathogene Keime allein sich weder längere Zeit im Gewebe halten, noch sich dort vermehren und zu tiefergreifenden Läsionen führen. Ein zusätzlicher Faktor, das Virus oder eine andere Schädigung (z. B. Trauma), muß erst einen für die Bakterien günstigen Boden schaffen.

Zusammenfassung

Die Begünstigung von Haften und Angehen bakterieller Infektionen durch Influenza-A-Virus wird im *Unterhautgewebe* von Kaninchen und Meerschweinchen untersucht; dabei ist die Aufmerksamkeit in erster Linie auf *lokal* sich abspielende Vorgänge gerichtet: Gelbe hämolysierende *Staphylokokken allein* wurden — selbst nach hochdosierter Applikation — rasch aus dem Unterhautgewebe eliminiert, *mit Influenza-A-Virus*

zusammen aber vermögen sie im Gewebe zu persistieren, sich zu vermehren und zu Gewebsschädigungen zu führen.

Es wurde versucht, experimentell einzelne zu diesem *Virus-Bakterien-Synergismus* führende Faktoren und deren gegenseitiges Zusammenspiel herauszustellen. An Hand eigener und zitierter Versuche und Beobachtungen wird die *prinzipielle Ähnlichkeit* der pathogenetischen Vorgänge auch in anderen Geweben und Organen (z. B. Lungen) und mit anderen Konstellationen der infektiösen Noxen dargelegt und diskutiert. Auf die Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse für menschliche kombinierte Virus-Bakterien-Erkrankungen wird hingewiesen.

Literatur

Anderson, W. D. A.: Pathology. S. 353 (1948) und S. 666 (1953). St. Louis: The Mosby Company.

Bahrmann, E.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **14**, 72 (1959).

Béclère, A.: Presse méd. **45**, 1203 (1937).

Burnet, F. M.: Münch. med. Wschr. **97**, 995 (1955).

— and E. Clark: Monographs of the Walter and Eliza Hall Institute of Research in Pathology and Medicine Nr. 4, S. 58 u. 89. Melbourne 1942.

— and J. D. Stone: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **25**, 219 (1947).

Commission of Acute Respiratory Diseases: Science **102**, 561 (1945).

Dachy, A.: Rev. belge Path. **26**, 426 (1959).

Degen, J. A.: Amer. J. med. Sci. **194**, 104 (1937).

Duran-Reynals, F.: Bact. Rev. **6**, 197 (1942).

— and J. F. McCrea: Rev. canad. Biol. **12**, 262 (1953).

Ewald, F. W.: Mh. Tierheilk. **9**, 333 (1957).

Finland, M., E. M. Ory, M. Meads and M. W. Barnes: J. Lab. clin. Med. **33**, 32 (1948).

Fredette, V., and A. Frappier: Rev. canad. Biol. **5**, 436 (1946).

Freymuth, N. N., u. J. Petruschky: Dtsch. med. Wschr. **24**, 232 (1898).

Goslings, W. O. R., J. Mulder, J. Djajadiningrat and N. Masurel: Lancet **1959/II**, 428.

Halpern, B. N., et H. Rebern: C. R. Soc. Biol. (Paris) **143**, 257 (1949).

— B. Benacerraf, V. Pean et J. A. Salva: C. R. Soc. Biol. (Paris) **144**, 667 (1950).

Harford, C. G., and M. Hara: J. exp. Med. **89**, 53 (1949); **91**, 245 (1950).

— and A. Hamlin: J. exp. Med. **95**, 173 (1952).

Heinlein, H.: Ergebnisse experimenteller Untersuchungen (mit R. Bieling), S. 27, 105, 117. Leipzig: Barth 1949.

— Verh. dtsch. Ges. Path., **38**, 56 (1955).

— 65. Tgg. dtsch. Ges. inn. Med. Klin. Wschr. **37**, 675 (1959).

Henneberg, G., u. A. Ortmann: Arch. ges. Virusforsch. **4**, 256 (1948).

Hers, J. F. Ph.: Verh. v. Inst. voor praeventieve geneeskunde, 26. Leiden: Kroese 1955.

Jensen, C. E.: Acta rheum. scand. **3**, 177 (1957).

Kliewe, H., u. E. v. Wasielewski: Ärztl. Forsch. **11**, 165 (1957).

Massini, R., u. H. Baur: Handbuch der inneren Med. 4. Aufl. Bd. I/1, S. 343, 377. 1952.

Maxwell, E. S., T. G. Ward and T. E. v. Metre jr.: J. clin. Invest. **28**, 307 (1949).

Menkin, V.: J. exp. Med. **64**, 485 (1936).

Opie, E. L., F. G. Blake, J. C. Small and T. M. Rivers: Epidemic respiratory disease; the pneumonias and other infections of the respiratory tract accompanying influenza and measles. p. 402. St. Louis: Mosby 1921.
— W. A. Freeman, F. G. Blake, J. C. Small and T. M. Rivers: J. Amer. med. Ass. **72,** 556 (1919).
Rajam, P. C., and J. D. Adcock: J. clin. Path. **23,** 1168 (1953).
Reinwein, H.: Dtsch. med. Wschr. **63,** 175 (1937).
Russell, B. E., and N. P. Sherwood: J. infect. Dis. 85, 81 (1958).
Salk, J. E.: J. Immunol. **49,** 87 (1944).
Shope, R.: Publ. Hlth Rep. (Wash). **73,** 165 (1958).
Stickl, H.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **15,** 214 (1960).
Stuart-Harris, C. H.: Influenza and virus infections of the respiratory tract. Ed. 1. p. 51. London: Arnold & Co. 1953.
Wasielewski, E. v.: Habilitationsschrift, Mainz 1955.
— Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **167,** 585 (1957).
Wätjen, J.: Dtsch. med. Wschr. **63,** 991 (1937).
Watson, D. W., and C. A. Brandly: Ann. Rev. Microbiol. **3,** 195 (1949).

Privat-Dozent Dr. med. H. Stickl,
Universitäts-Kinderklinik Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 560—564 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig
(Komm. Leiter: Doz. Dr. med. habil. V. Dietel)
und der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Dir.: Prof. Dr. R. Emmrich

Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen

Von
V. Dietel und D. Lohmann

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. September 1960)

Bei vorzeitiger Entbindung ist der kindliche Organismus entsprechend der intrauterinen Entwicklungszeit unreif. Die Grade der Unreife sind individuell schwankend. Während die unvollständige Entwicklung von Lunge, Niere, Verdauungs- sowie Zentralvervensystem u. a. seit längerem bekannt sind, zeigen neuere Arbeiten, daß auch das Serumeiweißbild noch unvollkommen ist.

Quantitative Verschiebungen der Serumproteine sind seit längerer Zeit bekannt (Pfau). So beträgt das Gesamteiweiß bei Frühgeborenen je nach intrauterinem Lebensalter 4,0—5,0 g-%, während ausgetragene Kinder einen Spiegel von durchschnittlich 5,8 g-% aufweisen. Mit Hilfe der Elektrophorese vorgenommene Differenzierungen der Serumeiweiße ließen ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Fraktionen in der Entwicklungszeit erkennen. Die Albumine überwiegen anfänglich bei weitem und machen zu einer Zeit, in der noch eben ein extrauterines Leben möglich ist, 70—80% der Gesamtproteine aus. Dieses Verhältnis verschiebt sich bis zum normalen Geburtstermin zugunsten der Globuline, die dann auf etwa 40 rel.-% ansteigen. Während die α- und β-Globuline vom 5. Schwangerschaftsmonat an annähernd gleich bleiben, nehmen die γ-Globuline von diesem Zeitpunkt an zu und können bei ausgereiften Neugeborenen bis zu 20 rel.-% betragen; sie sinken jedoch schon bald nach der Geburt wieder. Bei vorzeitiger Entbindung wird die Zunahme der γ-Globuline unterbrochen, so daß bei dem anschließend einsetzenden Abfall eine ausgeprägte Hypo-γ-Globulinämie eintreten kann (Barandun und Mitarbeiter, Martin du Pan und Mitarbeiter).

In den letzten Jahren ist durch die von Grabar u. Williams entwickelte Immunelektrophorese eine weitere Fraktionierung und Differenzierung der Bluteiweißkörper möglich geworden. Diese Methode beruht auf der Kombination der elektrophoretischen Auftrennung des Eiweißgemisches und einer anschließenden Immunpräcipitation. Nach der in

einem Agar-Gel durchgeführten Elektrophorese läßt man ein präcipitierendes Antiserum gegen das zu analysierende Serum diffundieren. An den Stellen optimaler Konzentration bilden sich feine Präcipitationslinien, die jede einem Antigen bzw. einer bestimmten Proteinkomponente entsprechen. Die Immunelektrophorese erlaubt eine wesentlich weitere Auftrennung der Proteinkomponenten des Blutserums als die bisherigen Verfahren. Mit Hilfe guter Antisera können bis zu 18 Eiweißfraktionen im Serum nachgewiesen werden.

Bald nach Einführung dieser Methode wurden Untersuchungen über die Serumeiweißkörper in verschiedenen Lebensaltern angestellt. Dabei fanden Scheidegger und Mitarbeiter bei 8 Wochen alten Feten lediglich 5 Präcipitationslinien. Im Laufe der Entwicklung treten weitere Fraktionen hinzu, beispielsweise die γ-Globuline in der 12.—14. Schwangerschaftswoche. Auch zum Zeitpunkt der Geburt ist nach Befunden von Scheidegger sowie von Hitzig und Karte das Eiweißspektrum noch unvollständig. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ein Teil der kindlichen Serumeiweiße von der Mutter stammt. Dies trifft besonders für die γ-Globuline, in geringem Maße auch für die Albumine zu (Bangham und Mitarbeiter, Martin du Pan und Mitarbeiter). Über die postnatale Entwicklung des Eiweißspektrums liegen immunelektrophoretische Untersuchungen von Scheidegger sowie von Hitzig und Karte vor. Danach lassen sich sämtliche Eiweißfraktionen zum Teil schon eine Woche, zum Teil aber auch erst ein Jahr nach der Geburt auffinden. Bei Frühgeborenen ist das Serumeiweißbild entsprechend dem Reifestadium unvollkommen. Über das weitere Verhalten der Proteine bei Frühgeborenen liegen bisher keine ausreichenden Ergebnisse vor. Lediglich Karte führt aus seinen Befunden Vergleiche zwischen reifen und unreifen Neugeborenen an. Letztere wiesen jedoch ein Lebenalter von 17—106 Tagen auf und sind somit kaum für einen Vergleich zu verwerten. Karte schließt aus dem späteren Auftreten der β_2-Globuline auf eine langsamere Reifung der Serumeiweiße bei Frühgeborenen; er läßt jedoch dabei das absolute Lebensalter völlig außer acht, so daß aus seinen Befunden keine genauen zeitlichen Zuordnungen möglich sind.

In den hier vorliegenden Untersuchungen haben wir uns mit der postnatalen Reifung des Bluteiweißbildes bei Frühgeborenen befaßt. Es sollte dabei besonders die Frage geklärt werden, inwieweit die Reifung intrauterin (bei reifen Neugeborenen) und extrauterin (bei Frühgeborenen) zeitlich gleichsinnig erfolgt oder ob das extrauterine Leben einen Einfluß auf die Bildung der Serumeiweiße ausübt. Zur Klärung obiger Fragestellung haben wir Immunelektrophorese bei Frühgeborenen mit unterschiedlichem Termin der vorfristigen Geburt durchgeführt, diese in Abständen wiederholt und jeweils Neugeborenen gleichen Konzeptionsalters gegenübergestellt. Damit lassen sich die Immunelektrophoresebilder von

Kindern mit dem gleichen absoluten, jedoch unterschiedlichem extrauterinen Lebensalter vergleichen.

Zur Methode: Für die Immunelektrophorese wurde die von Scheidegger angegebene Mikromethode angewandt. Als Antiserum stand uns Antihumanserum vom Pferd des Pasteurinstituts Paris zur Verfügung. Die Anfärbung erfolgte mit Azokarminrot. Es wurden stets gleiche Serummengen verwendet. Da es uns auf Vergleiche ankam, haben wir auf die Auftragung abgestufter Serummengen verzichtet (Karte; Vivell und Mitarbeiter).

Ergebnisse

In Abb. 1 sind die Immunelektrophoresebilder des Serums eines Frühgeborenen und eines Erwachsenen gegenübergestellt. Aus der Abbildung

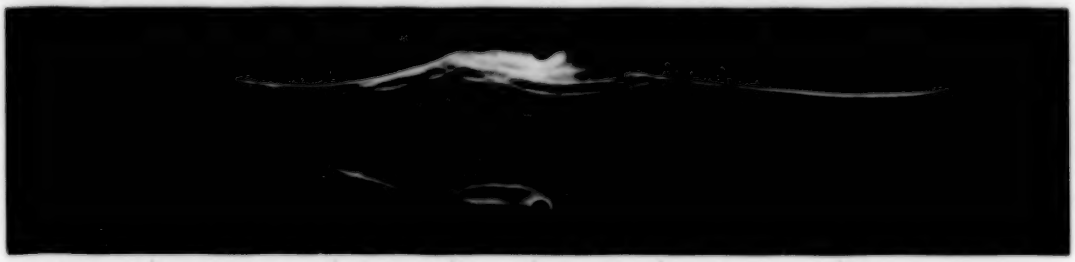


Abb. 1. Immunelektrophorese vom Serum eines Erwachsenen *A* und eines Frühgeborenen *B*

ist die geringere Anzahl der Präcipitationslinien des Frühgeborenen erkennbar. Die Befunde unserer Untersuchungsreihen haben wir in der Tabelle zusammengefaßt. Im Albuminbereich betrug die Zahl der Präcipitationslinien oder 2, im α_1-Bereich 2—3, für α_2 4—7, für β_1 1—3, für β_2 0—3, und im γ-Bereich ließ sich jeweils eine Fraktion nachweisen. Das Auftreten zweier übereinanderliegender Albuminlinien kann Folge eines bestimmten Verhältnisses der Antigen-Antikörperkonzentration sein und läßt noch nicht sicher auf 2 Albuminfraktionen schließen (Gugler, Muralt, Bütler). Für die übrigen Fraktionen fand sich im Laufe der Entwicklung eine Zunahme der Präcipitationslinien, besonders im α_2- und zum Teil auch im α_1- und β_1-Bereich. β_2-Globuline konnten in 2 Fällen bei reifen Neugeborenen nachgewiesen werden. Bei Vergleichen innerhalb der einzelnen Altersstufen fällt auf, daß Kinder mit vorangegangener extrauteriner Lebenszeit ein reiferes Eiweißspektrum aufweisen als Neugeborene mit gleichem Konzeptionsalter. Besonders deutlich zeigt sich dies bei den β_1- und β_2-Globulinen. So konnten bei 3 Kindern, die 60—80 Tage vorfristig entbunden waren, bereits 20—40 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin β_2-Globuline nachgewiesen werden. Auch die β_1-Globuline der gesamten Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt schon vollständig vorhanden. Diese Tatsachen lassen erkennen, daß das extrauterine Leben eine raschere Entwicklung der Bluteiweißkörper hervorruft. Eine weitere Bestätigung für die Annahme, daß die Reifung des Bluteiweißbildes durch

exogene Einwirkungen beeinflußt werden kann, zeigen Untersuchungen bei Frühgeborenen mit entzündlichen Erkrankungen (Abb. 2). Hier beobachteten wir in 4 Fällen kurz nach Krankheitsbeginn eine β_2-Globulin-

Tabelle. *Immunelektrophoretisch nachweisbare Serumfraktionen bei Frühgeborenen in verschiedenen Altersstufen.* In den Spalten wurde die Zahl der Fälle angegeben, in der die jeweilige Anzahl von Präcipitationslinien aufzufinden war

I	II	Zahl der Untersuchten	Albumin		Globulin										
					α_1		α_2				β_1			β_2	γ
			Zahl der Präcipitationslinien												
			1	2	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1	1
60—80	60—80	10	4	6	8	2		4	5	1	2	4	4	—	10
40—60	40—60	10	4	6	8	2	2	3	4	1	1	5	4	—	10
	60—80	10	6	4	5	5		5	5			4	6	—	10
	20—40	10	4	6	5	5		6	2	2		7	3	—	10
20—40	40—60	10	6	4	4	6	2	2	3	3		1	9	—	10
	60—80	10	6	4	3	7		3	6	1			10	3	10
reife Neugeborene		10	5	5	7	3			9	1		6	4	2	10
	20—40	10	8	2	4	6			8	2			10	3	10

I Zeitpunkt der Blutentnahme vor erwartetem Geburtstermin in Tagen.
II Tage, die die jeweiligen Kinder vor erwartetem Geburtstermin geboren wurden.

fraktion, obwohl die Kinder noch sehr jung (63, 44, 42, 31 Tage vor erwartetem Geburtstermin) waren. Bei 2 Fällen konnten diese Linien nach Abklingen der Krankheitserscheinungen nicht mehr nachgewiesen wer-

Abb. 2. Immunelektrophorese eines Frühgeborenen. *A* Serum vom gesunden Kind, *B* Serum nach Infekt

den. Somit scheint das Frühgeborene befähigt, Immunkörper selbst zu bilden, wenn ein Anreiz dazu gegeben ist.

Zusammenfassung

Bei 30 Frühgeborenen verschiedenen Alters wurden zum Zeitpunkt der Geburt und in Abständen danach immunelektrophoretische Untersuchungen des Blutserums vorgenommen. Zum Vergleich wurden 10 reife

Neugeborene herangezogen. Die Untersuchungen ergaben, daß das Serumeiweiß durch das extrauterine Leben eine schnellere Reifung erfährt. Daneben wurden bei 4 Kindern mit entzündlichen Erkrankungen bis zu 60 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin β_2-Globuline, die allgemein erst bei reifen Neugeborenen auftreten, nachgewiesen. Das extrauterine Leben vermag demnach die Reifung der Serumeiweiße zu beschleunigen.

Literatur

Bangham, D. R., K. R. Hobbs and R. J. Terry: Lancet **1958/I** 351.
Barandun, S., H. Cottier, A. Hässig u. G. Riva: Das Antikörpermangelsyndrom. Helv. med. Acta **26,** Sonderheft (1959).
Grabar, P., u. C. A. Williams: Biochim. biophys. Acta **10,** 193 (1953); **17,** 67 (1955).
Gugler, E., G. v. Muralt u. R. Bütler: Schweiz. med. Wschr. **89,** 703 (1959).
Hitzig, W. H.: Helv. paediat. Acta **12,** 596 (1957).
Karte, H.: Mschr. Kinderheilk. **107,** 108 (1959).
Martin du Pan, R., J. J. Scheidegger et H. Roulet: Arch. franç. pediat. **10,** 1 (1953).
Pfau, P.: Arch. Gynäk. **185,** 208 (1954).
Scheidegger, J. J.: Int. Arch. Allergy **7,** 103 (1955).
— E. Martin u. G. Riollon: Schweiz. med. Wschr. **86,** 224 (1956).
Vivell, O., T. Sick u. G. Lips: Klin. Wschr. **38,** 721 (1960).

Dozent Dr. med. habil. V. Dietel, Leipzig O 5, Oststraße 21/25, Universitäts-Kinderklinik
Dozent Dr. med. habil. D. Lohmann, Leipzig C 1, Johannisallee 32, Medizinische Universitätsklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 565—575 (1960)

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Graz
(Vorstand Prof. Dr. A. Werkgartner)

Zur Ätiologie der plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter*

Von

Wolfgang Maresch

(Eingegangen am 5. September 1960)

Die Problematik der plötzlichen Todesfälle im Kindesalter beschäftigt neben der Kinderheilkunde und der pathologischen Anatomie besonders die gerichtliche Medizin. In älteren Lehrbüchern der gerichtlichen Medizin finden sich allerdings nur kurze Hinweise auf die besonderen Verhältnisse des plötzlichen Todes im Säuglingsalter und zwar in den Kapiteln, die dem plötzlichen Tod aus natürlicher Ursache gewidmet sind (Dettling, Schönberg u. Schwarz, Hofmann u. Haberda, Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin von Neureiter, Pietrusky u. Schütt, Kratter und Strassmann). Erst in den neueren Lehrbüchern werden die Sonderverhältnisse im Säuglings- und Kleinkindesalter ausdrücklich durch Behandlung in eigenen Abschnitten hervorgehoben (Mueller, Ponsold). Diese Trennung erscheint unbedingt nötig und zweckmäßig. Die im allgemeinen jedoch recht kurze Bearbeitung in den deutschsprachigen Lehrbüchern ergibt sich daraus, daß für die Praxis der gerichtsärztlichen Tätigkeit die rechtliche Frage im wesentlichen geklärt ist, wenn eine natürliche Todesursache festgestellt wurde. Den wissenschaftlich interessierten Gerichtsmediziner darf aber die rein medizinische Frage nach den Ursachen derartiger plötzlicher oder unerwarteter Todesfälle nicht ruhen lassen, zumal gerade er viel öfter als der pathologische Anatom solche Untersuchungen auszuführen hat und sich ihm dabei immer wieder das Unbefriedigende der pathologisch-anatomisch faßbaren Organveränderungen aufdrängt. Es ist demnach verständlich, daß gerade die Gerichtsmediziner aus dem naturwissenschaftlichen Kausalitätsbedürfnis heraus unentwegt und gerade in letzter Zeit wieder eine Klärung dieses schwierigen und allgemein medizinisch ungemein wichtigen Problems versucht haben. Die nachfolgenden Ausführungen sollen eine kurze Erörterung der bisherigen Erklärungsversuche der Ursache des plötzlichen Todes im Kindesalter geben.

* Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Werkgartner, zum 70. Geburtstag gewidmet.

Als häufigste Ursache plötzlicher Todesfälle in den ersten Lebensjahren wird die *Erstickung* angesehen (MASSHOFF). Diese kann auf verschiedene Ursachen zurückgehen: auf entzündliche Erkrankungen des Kehlkopfes, auf Aspiration von Speisebrei, ja sogar auf Bedeckung mit Bettzeug, um nur die wichtigsten zu nennen.

Vielfach wird diese Aspiration von Erbrochenem jedoch als Anzeichen einer Erkrankung des Kindes angesehen (BOWDEN) und auch wir neigen zu dieser Ansicht, so daß wir der Meinung von GARSCHE beistimmen können, derzufolge ein Kind nur dann auf diese Weise stirbt, wenn seine Reflexe nicht mehr funktionieren. Wir halten demnach in Übereinstimmung mit RABSON sowie STOWENS und WERNE u. GARROW die *Aspiration* für ein zumeist *agonales Phänomen* bzw. eine aus pathophysiologischer innerer Ursache durch die Hirnschwellung zentral ausgelöste Erscheinung.

Die allgemeine Ansicht ist denn auch, daß plötzliche Todesfälle im Säuglingsalter viel eher Folgen von Krankheiten sind und nur selten allein auf mechanischer Erstickung beruhen. Dies gilt besonders hinsichtlich des vermeintlichen Erstickens durch bloßes Überdecken mit luftdurchlässigem Bettzeug (s. auch WOOLLEY).

Während man also derzeit der Erstickung höchstens eine sekundäre Rolle als Todesursache einräumt, mißt man den *Krankheiten des Respirationstraktes* eine ganz wesentliche Bedeutung bei. Tatsächlich zeigen die Statistiken, daß Erkrankungen der Atemwege bei unerwarteten Todesfällen im Kindesalter sehr häufig zu finden sind.

So spricht schon HABERDA davon, daß die Bronchitis die häufigste Ursache plötzlicher Todesfälle bei Kindern sei. Ebenso erwähnt KOOPMANN Pneumonie und kindliche Capillarbronchitis als häufige letzte Todesursachen. WEYRICH bezeichnet in 40,6% Krankheiten des Respirationstraktes als Todesursache bei Kindern im Alter von 1 Monat bis zu 1 Jahr. Neuere Statistiken geben sogar noch höhere Prozentsätze an (EMERY 45%, BOWDEN 48%, ORRAHOOD 66%, WERNE u. GARROW 70%, DAVISON 72%, RABSON 80%, GARSCHE 82 %; Einzelheiten hinsichtlich der Erkrankungen der Atemorgane siehe bei JACOBSEN u. VOIGT). Zahlreiche Autoren glauben daher, daß den Infektionen des Respirationstraktes eine entscheidende Bedeutung zukommt, und GORMSEN u. ROSENDAL meinen, daß Infektionen der oberen Luftwege nach Art einer Verkühlung (probably a"cold") in den meisten Fällen die Ursache dieser Kindertodesfälle seien. Ihrer Meinung nach sollten also weitere Fortschritte auf dem Gebiete der Virologie das Geheimnis derartiger Todesfälle klären.

Neben den Erkrankungen der Luftwege wird als häufigste Ursache unvermutet raschen oder plötzlichen Todes bei Kindern verschiedentlich *akuter Magen-Darm-Katarrh* angenommen (HABERDA, KOLISKO über 50%, WEYRICH 53,1%). Diese besonders von der österreichischen Gerichtsmedizin vertretene Meinung scheint jedoch in letzter Zeit immer weniger Anhänger zu finden.

So sagt BOWDEN, daß gastrointestinale Infektionen nur seltene Todesursachen seien. Ebenso bemerkt SPANN, daß entgegen den früheren Mitteilungen etwa von MÜLLER-HESS und WIETHOLD oder WEYRICH die Erkrankungen des Magen-Darm-Kanales in seinem Gesamtmaterial nur etwa 10% ausmachen und überdies immer

kombiniert mit Entzündungen der Atmungsorgane oder des Mittelohres zu finden waren. Andererseits findet man aber auch noch heute Untersuchungsergebnisse, die als Ursache solcher kindlicher gastroenteralen Erkrankungen pathogene Typen von Colikeimen ansehen (Editorial Lancet). Dabei darf natürlich nicht übersehen werden, daß der Wert bakteriologischer Untersuchungen von Keimen aus dem Bauchraum von Leichen fraglich erscheint, wie dies besonders GORMSEN u. ROSENDAL zeigen konnten.

Die bisher im ganzen negativen Ergebnisse von bakteriologischen und virologischen Untersuchungen führen nunmehr dazu, daß nach weiteren Ursachen des Infektionsmodus gesucht wird. Tatsächlich sprechen gewisse Anhaltspunkte dafür, daß eine geringere Infektabwehr bei Säuglingen im Vergleich zu den Erwachsenen vorhanden ist. So fanden JANEWAY, ABT u. GITTLIN extrem niedere γ-Globulinwerte, wobei sie die Abwesenheit der normalen AB0-Antikörper als Hinweis auf diese abnormen Globulinwerte ansehen. HARBOE u. GORMSEN haben daher diese Frage im Zusammenhang mit plötzlichen Todesfällen im Kindesalter durch elektrophoretische Untersuchungen zu klären versucht

Sie gingen dabei von der Feststellung aus, daß viele Säuglingstodesfälle in die ersten 2—4 Lebensmonate fallen, also gerade in den Zeitabschnitt, in dem die von der Mutter auf das Kind übergetretenen Antikörper bereits aus dem kindlichen Serum verschwunden sind, aber die eigene Antikörperproduktion noch nicht ausreicht. Diese Untersuchungen brachten allerdings keine brauchbaren Unterschiede zwischen den Werten bei unerwartet und plötzlich verstorbenen Kindern und jenen, die sich aus einer Kontrolluntersuchung bei einem anders gelagerten Todesfall ergaben. Ganz abgesehen von den bedeutenden technischen Schwierigkeiten, die sich bei der elektrophoretischen Untersuchung von Leichenblut ergeben, sagen dazu die Autoren selbst, daß die Zahl ihrer Untersuchungen zu gering war, um endgültige Resultate liefern zu können. Unserer Meinung nach dürften allerdings weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet höchstens wertvolle Ergänzungen, aber kaum eine Klärung des gegenständlichen Problems bringen.

Allein schon aus theoretischen Überlegungen kann nämlich eine Verminderung der γ-Globuline nur eine Herabsetzung des Infektionsschutzes bedeuten, nicht aber die allgemein als so auffällig empfundene Geringfügigkeit morphologischer Veränderungen erklären.

Gerade dieses Fehlen oder zumindest die Geringfügigkeit makroskopisch oder mikroskopisch faßbarer Organveränderungen ist aber das, was uns zur Beschäftigung mit den Problemen des plötzlichen Todes im Kleinkindesalter anregt. Man hat schließlich schon immer angenommen, daß eine bestimmte Disposition oder Konstitution eine Voraussetzung für diese plötzlichen Todesfälle wäre und dabei als disponierende Faktoren den sogenannten Status thymico-lymphaticus (STRASSMANN) oder aber ganz allgemein eine vulnerable, meist fettreiche Konstitution (HABERDA) angesehen. Was uns hier besonders auffällt, ist jedoch die Tatsache, daß immer wieder, von den älteren Mitteilungen an (HABERDA, KOLISKO, STRASSMANN) bis in die Gegenwart (MASSHOFF, SPANN) der *Rachitis als disponierendem Faktor* eine besondere Bedeutung beigemessen wird.

Eigene Untersuchungen

Wir haben deshalb in den letzten Jahren bei allen Sektionen von plötzlichen Todesfällen im Säuglingsalter besonders auf Anzeichen rachitischer Erkrankung geachtet. Das Ergebnis ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1. *Plötzliche Säuglingstodesfälle 1955—1959*

	Pathologisch-anatomische Diagnose		
	Grundkrankheit Sogenannter Magen-Darm-Katarrh	Begleitkrankheit	Anzeichen von Rachitis
1955	10	Bronchitis 1 Aspiration 1	Craniotabes 7 Rosenkranz 1 Craniotabes + Rosenkranz 4 Rachitiszeichen insges. 8
1956	16	Bronchitis 1 Pneumonie 1 Aspiration 10 andere 2	Craniotabes 13 Craniotabes + Rosenkranz 5 Rachitiszeichen insges. 13
1957	15	Bronchitis 1 Pneumonie 1 Aspiration 4	Craniotabes 11 Rosenkranz 1 Craniotabes + Rosenkranz 3 Rachitiszeichen insges. 12
1958	9	Bronchitis 2 Pneumonie 1 Aspiration 3	Craniotabes 7
1959	19	Bronchitis 2 Pneumonie 1 Aspiration 7 andere 1	Craniotabes 13 Rosenkranz 1 Craniotabes + Rosenkranz 4 Rachtitiszeichen insges. 14
Gesamtzahl	69		Craniotabes 51 Rosenkranz 3 Craniotabes + Rosenkranz 16 Rachitiszeichen insges. 54

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß 78% aller Säuglinge, die einen plötzlichen und unerwarteten Tod erlitten haben, rachitisähnliche Veränderungen aufwiesen. Unter diesen Rachitiszeichen überwog in unserem Untersuchungsgut die Craniotabes weitaus. Dies hat übrigens schon KOLISKO in seiner klassischen Arbeit über den plötzlichen Tod aus natürlicher Ursache hervorgehoben. Häufig aufzufinden war daneben auch noch der rachitische Rosenkranz in meist leichter Ausprägung. Auf Grund dieser Befunde, die in so auffälliger Übereinstimmung mit Beobachtungen älterer Autoren (HABERDA, KOLISKO), aber auch jüngster Mitteilungen

stehen (SPANN fand den rachitischen Rosenkranz in 63% seiner Fälle), kamen wir zur Überzeugung, daß eine gemeinsame Grundursache für die Entstehung rachitischer Symptome und für den Eintritt des plötzlichen Todes bestehen könne. Zusätzlich ließ die Geringfügigkeit der Organveränderungen vermuten, daß als Todesursache ein vorwiegend funktionelles Versagen lebenswichtiger Regulationen vorliegen dürfte. Nicht zuletzt ist auch die Übereinstimmung des Habitus solcher zum plötzlichen Tod offensichtlich „disponierter" Kinder mit dem jener Kinder, die unter dem klinischen Bild der Spasmophilie bzw. Tetanie erkrankten, nicht zu übersehen. Da die Grundlage aller dieser Erkrankungen in einer Störung des Mineralstoffwechsels besteht, lag die Annahme nahe, daß eine Störung des Elektrolythaushaltes die Voraussetzung für die offensichtliche Labilität bestimmter Kinder ist. Diese Labilität im Elektrolytstoffwechsel, so meinen wir, könnte nun bewirken, daß durch das Hinzukommen auch nur geringfügiger Schädigungen ein Umkippen zu irreparablen Disregulationen eintritt. Wir richteten daher vorerst unser Augenmerk auf eventuelle Änderungen des Calciumgehaltes bzw. auf eine Verschiebung des Kalium-Calcium-Quotienten. Einen Hinweis auf einen Calciummangel glaubten wir auch aus dem anatomischen Bild ableiten zu dürfen, welches immer ausgeprägte Zeichen besonderer Gefäßdurchlässigkeit zeigt. Als solche fallen besonders hochgradige wäßrige Hirnschwellung, daneben aber auch eine Verquellung der Magen- und Darmschleimhaut auf (weswegen wir traditionsgemäß diese Erkrankung bisher als sogenannten Magen-Darm-Katarrh bezeichnet haben, obwohl entzündliche Erscheinungen so gut wie immer fehlen und es uns seit längerer Zeit klar war, daß hier eine Krankheit sui generis vorliegen müsse).

Die Versuche zur Bestimmung des Kalium-Calcium-Gehaltes des Leichenserums wurden von uns aufgegeben, da die Gewinnung genügender Serummengen technisch auf große Schwierigkeiten stößt. Auch waren große Schwankungen des Kaliumgehaltes im Serum durch verschieden starken postmortalen Austritt aus den Erythrocyten schon theoretisch voraussehbar und tatsächlich vorhanden. Ebenso erwiesen sich Kalium-Calcium-Bestimmungen aus dem Liquor wiederum wegen der postmortalen Veränderungen durch Kaliumaustritt aus dem Gehirn als unbrauchbar. Hier half uns abermals der anatomische Befund weiter. Es fiel nämlich auf, daß das Herz öfters mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen aufwies, die von leichter Quellung des Endokards, manchmal auch des Epikards, und Blässe des Herzmuskels bis zur Endokardfibrose und einer beinahe braungrau-weißlichen Abblassung des Herzmuskels reichten (s. auch MEIXNER), so daß wir für die Fälle mit hochgradigen makroskopisch sichtbaren Herzveränderungen direktes Herzversagen als Folge einer Kalium-Calcium-Verschiebung annehmen konnten.

Aber abgesehen von der besonderen Bedeutung des Kalium-Calcium-Gehaltes im Herzmuskel bezüglich der Herzfunktion erschien uns das Herz als Untersuchungsmaterial schon deshalb günstig, weil an diesem Organ durch seine relative Isolierung postmortale Veränderungen von außen her am wenigsten zu erwarten sind. Wir haben daher seit über 2 Jahren den Kalium-Calcium-Gehalt des Herzmuskels plötzlich verstorbener Kinder bestimmen lassen. Dazu wurde in jedem Fall das ganze

Herz (ohne Vorhöfe, große Gefäße und Herzklappen) verwendet, weil nur dadurch die Gleichheit der Untersuchungsbasis gewährleistet schien. Das Ergebnis dieser Untersuchungen, die am Medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz[1]

Tabelle 2

Prot.-Nr.	Geschlecht	Alter	K mg-%	Ca mg-%	K/Ca-Quotient	Todesursache
Kalium-Calcium-Gehalt des Herzmuskels bei plötzlichen Todesfällen (Gruppe I)						
198/59	Knabe	17 Mon.	192,8	3,1	62,0	Sogenannter Magen-Darm-Katarrh
220/59	Knabe	5 Mon.	240,7	4,4	44,6	
285/59	Mädchen	4 Mon.	232	8,2	28,5	
287/59	Knabe	4 Mon.	222	7,8	29,7	
294/59	Knabe	7 Mon.	228	5,9	38,6	
320/59	Knabe	5 Mon.	223	6,7	33,3	
329/59	Knabe	12 Mon.	223	5,9	37,6	
334/59	Mädchen	6 Mon.	245,7	6,5	37,8	
336/59	Knabe	11 Mon.	204,7	7,0	29,2	
17/60	Mädchen	10 Mon.	252	7,9	31,9	
78/60	Knabe	8 Mon.	233,1	5,6	41,6	
140/60	Knabe	6 Mon.	161,3	3,6	44,4	
142/60	Mädchen	7 Mon.	238,9	8,8	28	
188/60	Knabe	5 Mon.	246,1	7,9	31,1	
Vergleichsuntersuchungen bei anderen Todesursachen (Gruppe II)						
243/59	Knabe	14 Tage	217	9,6	22,6	Lungenentzündung
291/59	Knabe	15 Mon.	225,5	8,8	23	Jacutinvergiftung
312/59	Mädchen	4 Mon.	210,4	9,2	22,8	Sepsis
339/59	Knabe	8 Mon.	219,2	9,8	22,3	Meningitis
180/60	Mädchen	4 Mon.	253,3	11,3	22,4	Erstickung
184/60	Knabe	5 Jahre	218	10,9	20	Cyankalivergiftung
Abweichende Ergebnisse						
89/60	Mädchen	5 Mon.	240	10,5	23,4	Sog. M.-D.-Katarrh, Unterentwicklung
186/60	Knabe	10 Tage	215,5	7,9	27,2	Tentoriumriß, M.-D.-Katarrh

ausgeführt wurden, und über deren Methodik an anderer Stelle von FLASCHKA u. HOLASEK berichtet wurde, ist aus der Tabelle 2 ersichtlich.

[1] Es ist mir ein besonderes Bedürfnis, an dieser Stelle dem Vorstand des Medizinisch-chemischen Institutes und Pregl-Laboratoriums der Universität Graz, Herrn Professor Dr. H. LIEB, und seinem Assistenten, Doz. Dr. A. HOLASEK, für die Unterstützung dieser Arbeit zu danken.

Ergebnisse

Die pathophysiologische Grundlage eines hohen Prozentsatzes plötzlicher Todesfälle im Säuglingsalter konnte somit in einer Störung des Elektrolytstoffwechsels gefunden werden. Das Kriterium dieser Störungen ist eine beträchtliche Verschiebung des Kalium-Calcium-Quotienten im Herzmuskel. Diese Änderung des Kalium-Calcium-Verhältnisses beruht hierbei im wesentlichen auf einer oft hochgradigen Calciumverminderung, während die Kaliumwerte relativ konstant bleiben und nur in besonders schweren Fällen gleichfalls eine Verminderung erfahren. Die Relation zwischen Kalium und Calcium ist aber immer zugunsten des Kaliums verschoben, was sich in der Erhöhung des Kalium-Calcium-Quotienten ausdrückt.

Tabelle 3. *Vergleich der Kalium-Calcium-Werte zwischen Gruppe I und II*

	Gruppe I	Gruppe II	t	p
Kalium	224,5±24,3	223,9±15,2	0,12	$p > 0{,}2$
Calcium	6,4± 1,7	9,9± 1,0	8,6	$p < 0{,}001$
K/Ca-Quotient	37,0± 9,2	22,1± 1,1	8,73	$p < 0{,}001$

Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist somit nach dem t-Test bei Kalium nicht vorhanden ($p > 0{,}2$), bei Calcium und dem Quotienten jedoch hoch signifikant ($p < 0{,}001$).

In den schwersten Fällen derartiger Elektrolytverschiebungen kann man diese Veränderung allein schon als Todesursache annehmen, da die Bedeutung eines optimalen Kaliumkonzentrationsgradienten für den Kontraktionsvorgang in der Muskulatur und die Reizbildung im Herzen erwiesen ist (Schwab u. Kühns). Die Störung des Kalium-Calcium-Haushaltes bewirkt nämlich, daß das Herz unter der depressorischen Wirkung des Kaliums steht, die sich in der Verlängerung der refraktären Periode, der Schwächung der Kontraktilität und der Reduzierung des Muskeltonus äußert (Garsche). Bei schweren Elektrolytstoffwechselstörungen dürfte daher der Tod etwa nach Art einer Herztetanie erfolgen.

Diese Annahme würde sehr gut mit den pathologisch-anatomischen Befunden übereinstimmen und auch die oft auffallend reichlichen und großen Ecchymosen an Herz- und Lungenfell ebenso an der Brieseidrüse als Stauungsblutungen und die ausgeprägte Hyperämie des Gehirnes als Folge des kardialen Versagens erklären. Das regelmäßig vorhandene starke Hirnödem, die Quellung seröser Häute und besonders das Schleimhautödem des Magen- und Darm-Traktes muß hingegen als direkte Folge des Calciummangels angesehen werden.

Eine große Zahl weiterer plötzlicher Todesfälle kann natürlich nicht allein auf diese Weise erklärt werden. Bei der an unserem Untersuchungs-

gut in überwiegender Mehrzahl festgestellten Elektrolytverschiebung bestand jedoch offenbar eine solche Labilität, daß an sich geringfügige Erkrankungen besonders im Bereiche der Atemwege, wahrscheinlich sogar ganz allgemein eine Behinderung der Sauerstoffaufnahme, als letzte auslösende Ursache des Todes ausreichten, zumal es auch kein Zufall sein kann, daß Erkrankungen des Respirationstraktes im gesamten Schrifttum eine hervorragende Rolle hinsichtlich der Erklärung plötzlicher Todesfälle im Kindesalter einnehmen (Gormsen u. Rosendal, Jacobsen u. Voigt, Spann u. v. a.). Ebenso darf nicht übersehen werden, daß alle Autoren letztlich doch Zweifel an der alleinigen Ursache dieser oft ganz geringfügigen Erkrankungen hegten und daher immer wieder disponierende Faktoren als Voraussetzung annehmen. Daher auch die Untersuchungen von Gormsen u. Rosendal hinsichtlich einer allenfalls geschwächten Infektabwehr. Die tatsächliche Ursache der Labilität dürften allerdings die von uns nunmehr gefundenen Elektrolytstörungen sein, weshalb wir hierfür den Ausdruck Elektrolytlabilität vorschlagen.

Ist man erst einmal so weit, die vorgefundene Kalium-Calcium-Verschiebung als Grundvoraussetzung anzunehmen, dann wird es pathophysiologisch leicht verständlich, weshalb zahlreiche Zusatzschädigungen — und seien sie auch minimaler Natur — als letzter Ictus den plötzlichen Tod herbeiführen können. Unsere Befunde am Herzmuskel beweisen schließlich, daß eine latente Gefährdung derartiger Kinder längere Zeit bestehen muß, denn ein Absinken des Calciumgehaltes des Herzmuskels auf Werte, die teilweise unter der Hälfte des vermutlichen Normalgehaltes von annähernd 10 mg-% liegen, kann nur innerhalb größerer Zeiträume geschehen. Wenn nun während dieses Zeitraumes z. B. ein Infekt der Luftwege hinzukommt, so bedeutet dies vorerst eine Beeinträchtigung der Atemfunktion. Auf Grund der bereits bestehenden, durch den Calciummangel bewirkten vermehrten Gefäßdurchlässigkeit muß jedoch jeder zusätzliche Sauerstoffmangel im Gehirn, insbesondere aber der mit der Verminderung der Atemleistung verbundene CO_2-Anstieg Hirnödem auslösen. Das in all diesen Fällen tatsächlich bestehende schwere Hirnödem könnte also direkt die zentrale Kreislauf- und Atemlähmung bewirken.

Die Behinderung der Atemfunktion kann aber auch durch andere Umstände eintreten. Die immer wieder im Zusammenhang mit plötzlichen Todesfällen im Kindesalter erwähnte Aspiration von Mageninhalt kommt ebenfalls wieder zu ihrem Recht. Sicherlich ist die Aspiration ein Ausdruck einer Erkrankung, aber erwiesenermaßen besteht eine tetanische Ätiologie des sonst unmotivierten Erbrechens (Ibrahim) und die Beobachtung Thimigs, daß plötzliche Todesfälle bei Spasmophilie meist nach reichlicher Nahrungsaufnahme erfolgen, gewinnt an Bedeutung. Ebenso fügt es sich in unsere Erklärung gut ein, wenn Grossmann für den Tod bei sog. Magentetanie annimmt, daß durch den myoneuralen Reiz der Magen-

füllung in anderen Teilen der Vaguszone analoge Erregungszustände provoziert werden, und daher eine Herztetanie entstünde. Noch einfacher wäre es aber anzunehmen, daß das durch Calciummangel bewirkte tetanische Erbrechen bei gleichzeitig bestehender durch beginnendes Hirnödem hervorgerufener Reflexlosigkeit die Aspiration herbeiführt. Je nach dem Grade der Elektrolytlabilität genügt dann eine mehr oder weniger geringfügige Atembehinderung vollauf, um irreparable Hirnschädigung durch Anoxämie oder CO_2-Vermehrung herbeizuführen.

Zu guter Letzt könnte sogar das auch von uns immer als wesentliche Ursache negierte Bedecken von Mund und Nase durch Bettzeug wiederum eine gewisse Bedeutung erlangen, da dadurch besonders im Schlaf CO_2-Anstieg bewirkt werden kann.

All das soll nun keineswegs den Eindruck erwecken, daß wir sämtliche plötzlichen Todesfälle von Säuglingen auf diese von uns nachgewiesene Elektrolytlabilität zurückführen möchten. Wir glauben jedoch, daß ein erheblicher Prozentsatz damit eine Erklärung finden kann. Eine Abgrenzung kann erst durch weitere Untersuchungen erfolgen, da wir selbst jetzt schon sehen, daß einzelne Fälle, von denen wir annahmen, daß sie in unsere Konzeption hineinpassen würden, deutlich herausfielen (s. Tabelle 2 89/60, 186/60). Trotzdem glauben wir eine fundierte Erklärung für eine erkleckliche Anzahl unklarer Todesfälle im Säuglingsalter gefunden zu haben, zumal dieselbe in gute Übereinstimmung mit den bisherigen Ansichten zu bringen ist. Es sind hier besonders die Beobachtungen der Kinderheilkunde, die dem klinischen Begriff der Spasmophilie eine bedeutende Rolle hinsichtlich plötzlicher Todesfälle einräumt. Wir nehmen aber an, daß nur ein Teil der von Änderungen des Elektrolytgefüges betroffenen Kinder Symptome der Tetanie oder Spasmophilie bietet, so daß der plötzliche Tod ohne auffällige Symptome eintreten kann (auf die ständige Lebensbedrohung durch latente Tetanie wies im übrigen besonders DE RUDDER hin). Wir glauben den Rahmen der aus derselben Wurzel entspringenden Schädigungen demnach derart erweitern zu müssen, daß die Elektrolytstörung zwar zu spasmophilen oder tetanischen Manifestationen führen kann, daß die Elektrolytlabilität jedoch ebenso zu plötzlichen und unerwarteten Todesfällen führen kann, ohne daß Erkrankungssymptome vorher auftreten.

Interessanterweise finden sich besonders im älteren gerichtsmedizinischen Schrifttum genügend Hinweise auf die Genese plötzlicher Todesfälle im Kindesalter, die in dieselbe Richtung weisen. So berichtet KOLISKO, daß plötzliche Todesfälle bei rachitischen Säuglingen ungemein häufig vorkommen, wobei die Obduktion nichts anderes ergibt, als eine höchst geringfügige Bronchitis oder die Spuren einer katarrhalischen Darmentzündung — Prozesse, welche wohl nur eine höchst geringfügige Gelegenheitsursache haben —, während am Gehirn jene unter Ödem schwindende

Hyperämie nachzuweisen ist, welche den Krampfzuständen rachitischer Kinder offenbar zugrunde liegt. Er nahm also als Ursache des plötzlichen Todes eine bei rachitischen Kindern bestehende Vulnerabilität des Gehirnes an und meinte, daß durch aus dem Darmkanal entstehende toxische Substanzen eine Schädigung der Hirngefäße entstünde, die eine rasch tödliche Hirnlähmung bewirke. Diese Erklärung käme der unsrigen auffallend nahe, wobei nur statt der von Kolisko vermuteten Toxine die Störung des Elektrolythaushaltes als Ursache der Gefäßschädigung einzusetzen wäre.

Zusammenfassung

Bei den Obduktionen von insgesamt 69 plötzlichen und unerwarteten Todesfällen im Säuglings- oder Kleinkindesalter fanden sich in 78% Symptome rachitischer Erkrankungen. Die übrigen pathologisch-anatomischen Veränderungen, bestehend aus hochgradiger wäßriger Hirnschwellung und Ödem der Magen- und Darmschleimhaut, wiesen auf vermehrte Gefäßdurchlässigkeit hin.

Bestimmungen des Kalium-Calcium-Gehaltes des Herzmuskels solcher an „sogenanntem Magen-Darm-Katarrh" verstorbener Säuglinge ergaben eine hochsignifikante Verminderung des Calciums und damit eine Veränderung des Kalium-Calcium-Quotienten.

In den schwersten Fällen solcher Elektrolytverschiebungen könnte diese Veränderung im Herzmuskel direkt zum Tode an Herzversagen führen.

Bei geringeren Elektrolytveränderungen besteht offensichtlich eine langdauernde „Elektrolytlabilität", bei welcher jegliche Behinderung der Atemfunktion, sei es durch Infekte der Luftwege, Aspiration von Mageninhalt oder auch mechanische Atemerschwerung, zu irreparabler Hirnschädigung durch Anoxämie oder CO_2-Vermehrung führen kann. Der Tod dürfte dann letzten Endes infolge zentraler Kreislauf- oder Atemlähmung eintreten.

Die Grundvoraussetzung für einen erheblichen Prozentsatz plötzlicher und unerwarteter Todesfälle im Säuglings- und Kleinkindesalter dürfte somit die von uns vorgefundene Elektrolytverschiebung sein.

Literatur

Bowden, K. M.: Med. J. Aust. **39**, 609 (1952).
— Med. J. Aust. **37**, 65 (1950); zit. n. R. Garsche.
Davidson, W. H.: Brit. med. J. **2**, 251 (1945).
Dettling, J., S. Schönberg u. F. Schwarz: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. Basel: Karger 1951.
Emery, J.: Brit. med. J. **1959/II**, 925.
Editorial.: Lancet **269**, 911 (1955).
Flaschka, H., u. A. Holasek: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **303**, 9 (1956); **308**, 183 (1957).

Garsche, R.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. **1**, 139 (1949).
Gormsen, H., and K. Rosendal: Acta Med. leg. soc. (Liège) **9**, 161 (1956).
Grossmann: Jb. Kinderheilk. **101**, 382 (1924); zit. n. R. Garsche.
Haberda, A.: Wien. klin. Wschr. **37**, 407 (1924).
Harboe, N., and H. Gormsen: Acta Med. leg. soc. (Liège) **9**, 173 (1956).
Hofmann, E., u. A. Haberda: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin, 11. Aufl. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1927.
Ibrahim, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **41**, 436 (1911).
— Dtsch. med. Wschr. **46**, 1359 (1920).
Jacobsen, T., and J. Voigt: Acta Med. leg. soc. (Liège) **9**, 117 (1956).
Janeway, C. A., L. Apt and D. Gitlin: Trans. Ass. Amer. Phycns. **66**, 200 (1953); zit. n. T. Jacobsen and J. Voigt.
Koopmann, H.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **8**, 91 (1926).
Kolisko, A.: Dietrichs Handbuch ärztl. Sachverständigentätigkeit, Bd. 2, S. 701—1490. Wien-Leipzig: Braumüller 1913.
Kratter, J.: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. Stuttgart: Enke 1912.
Masshoff, W.: In A. Ponsold: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1957.
Meixner, K.: Wien. klin. Wschr. **41**, 1272 (1928).
Merkel, F., F. Neureiter, F. Pietrusky und E. Schütt: Handwörterbuch der Gerichtlichen Medizin. Berlin: Springer 1940.
Mueller, B.: Gerichtliche Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Müller-Hess, V., u. F. Wiethold: J. ärztl. Fortb. **19**, 10 (1928).
Orrahood, M., and R. Gradwohl: Legal Medicin. St. Louis: Mosby 1954.
Ponsold, A.: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme1957.
Rabson, S. M.: J. Pediat. **34**, 166 (1949).
Rudder, B. de: Kinderärztl. Notfallsfibel. Stuttgart: Thieme 1949.
Schwab, M., u. K. Kühns: Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Spann, W.: Münch. med. Wschr. **101**, 929 (1959).
Stowens, D.: Arch. Path. (Chicago) **61**, 341 (1956).
Strassmann, F.: Vjschr. gerichtl. Med. **47**, 1 (1914).
— Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. 2. Aufl. Stuttgart: Enke 1931.
Thiemich: Handbuch Kinderheilk. Pfaundler-Schlossmann. Verh. Ges. Kinderheilk. München 1899; zit. n. R. Garsche.
Werne, J., and J. Garrow: Amer. J. Path. **29**, 633 (1953).
— — Amer. J. Publ. Hlth **37**, 675 (1947).
Weyrich, G.: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **22**, 116 (1933).
Wooley, P. V.: J. Pediat. **26**, 572 (1945).

Dozent Dr. Wolfgang Maresch, Graz (Österreich), Universitätsplatz 4/II, Institut für gerichtliche Medizin der Universität

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 576—587 (1960)

Aus der Kinderklinik der Ernst Moritz Arndt-Universität Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger) und dem Pathologischen Institut der Ernst Moritz Arndt-Universität Greifswald (seinerzeitiger Direktor: Prof. Dr. G. Holle) und dem Pathologischen Institut der Karl Marx-Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. G. Holle)

Über eine anlagebedingte proliferierende Gefäßgeschwulst der Leber und Haut bei einem Neugeborenen

Von

W. Plenert und B. Wohlgemuth

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. September 1960)

Die Veröffentlichung eines Falles von kombiniertem Gefäßleiden der Leber und Haut bei einem neugeborenen Kind ist nicht nur aus Gründen der Seltenheit dieses Krankheitsbildes berechtigt. Auch die klinische Diagnostik derartiger Zustände und die Abgrenzung gegen andere abdominale Erkrankungen der ersten Lebenswochen werfen eine Reihe interessanter Fragen auf. Vor allem ist aber die nosologische Einordnung derartiger Angiomatosen noch ungeklärt, so daß sich auch in der neuesten

Tabelle. *Zahl und Größe der Angiome nach Körperregionen*

Körperteil	Größe und Zahl der Angiome					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Kopf	86	116	39	9	1	251
Hals	—	24	8	1	—	33
Rumpf	—	236	98	9	—	343
Obere Extremitäten	—	185	135	1	—	321
Untere Extremitäten	—	245	55	8	—	308
Mundhöhle	13	2	—	—	—	15
Summe	99	808	335	28	1	1271

Daten nach einer Zählung am 15. Lebenstage: Größe 1: gerade mit dem bloßen Auge sichtbar; Größe 2: stecknadelkopfgroß; Größe 3: größter Durchmesser bis 3 mm; Größe 4: größter Durchmesser bis 5 mm; Größe 5: größter Durchmesser über 5 mm (6—8 mm).

Literatur erhebliche Meinungsverschiedenheiten finden, die zwischen der Auffassung dieses Krankheitsbildes als Hamartom (Staemmler, Kettler) und der Annahme echter primärer und großenteils bösartiger angioplastischer Reticulosarkome (v. Albertini) schwanken.

Klinischer Verlauf: In der Familie Diabetes, ein Vetter 1. Grades seit Geburt Träger eines mittelgroßen Angioms des Augenlides. — Es handelte sich um das 1. Kind angeblich gesunder junger Eltern, das etwa 4 Wochen vor dem errechneten Termin mit einem Gewicht von 2400 g spontan geboren wurde. Die Mutter hatte im 4.—6. Graviditätsmonat an einer leichteren Cystopyelitis gelitten. Etwa 4 Wochen vor der Entbindung trat über einige Tage gehäuftes Erbrechen auf. Unmittelbar nach der Geburt soll bei der Mutter am ganzen Körper ein Exanthem aufgetreten sein. Der Säugling wurde am 4. Lebenstag wegen Aufzuchtschwierigkeiten in die Klinik überwiesen.

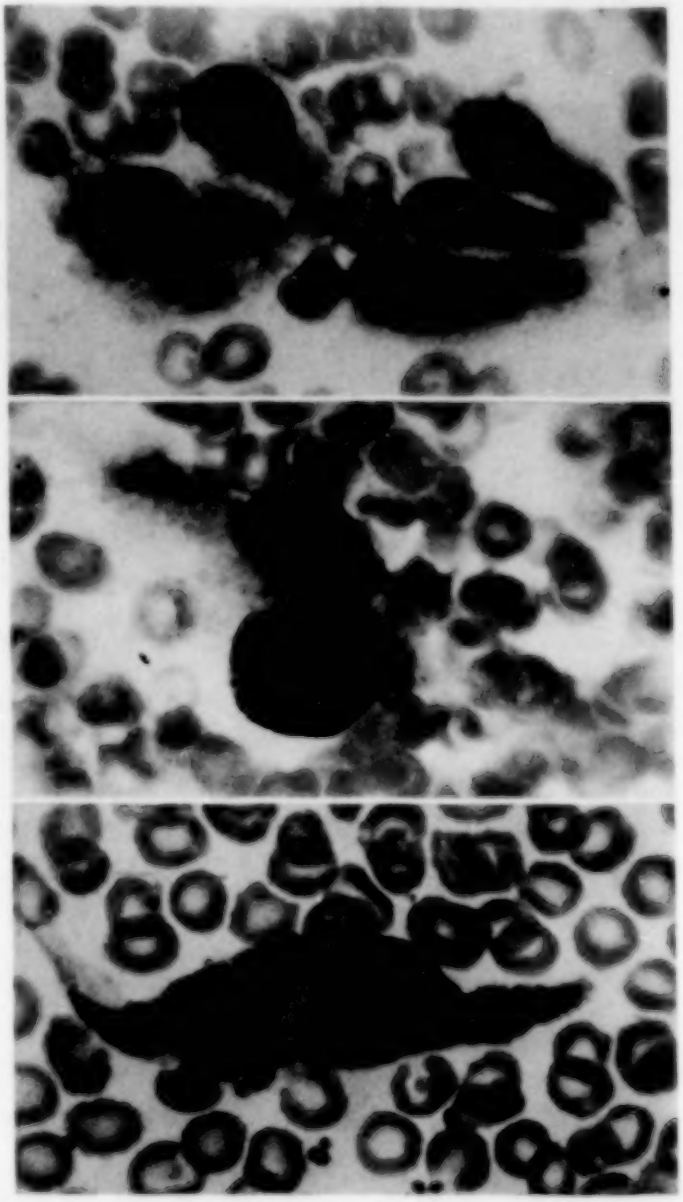


Abb. 1. Endothelzellen im Blutausstrich

Das männliche Neugeborene wog bei Aufnahme 2320 g bei einer Körperlänge von 45 cm, die äußeren Reifezeichen waren vorhanden, röntgenologisch fehlten die Knochenkerne in Hand und Kniegelenken. Subepiphysär fanden sich Aufhellungszonen deutlich ausgeprägt, die als Hinweis auf eine fetale Schädigung gewertet wurden. An der gesamten Körperhaut fielen stecknadelspitzen- bis erbsengroße Maculae auf, die ausnahmslos im Hautniveau lagen. Differentialdiagnostisch soll darauf hingewiesen werden, daß die einweisende Institution die Hauterscheinungen gar nicht erwähnte und der aufnehmende Arzt als vorläufige Diagnose den Verdacht auf ein toxisches Exanthem bei einer Neugeborenensepsis fixierte. Dies war nicht besonders erstaunlich, da das Kind in recht schlechtem Allgemeinzustand zur Aufnahme kam. Nach Erholung unter der Therapie war an dem angiomatösen Charakter der Hauterscheinungen kein Zweifel mehr möglich.

In den nächsten Tagen vergrößerte sich die Zahl der Angiome so schnell, daß man geradezu von einem Aufschießen dieser Neubildungen sprechen konnte. Die bereits vorhandenen vergrößerten sich deutlich. Dieser subjektive Eindruck konnte auch durch graphische Registrierung und Messungen bestätigt werden. Einen guten

Eindruck von der großen Zahl und der Verteilung der einzelnen Angiome der Haut gibt die Tabelle.

Die Vermehrung und Vergrößerung der Hämangiome war besonders deutlich um den 10. Lebenstag ausgeprägt. Etwa zur gleichen Zeit beobachteten wir das Auftreten von endothelialen Zellen im peripheren Blut (Abb. 1, Untersucher: H. Brieger). Vom 9.—14. Lebenstag waren diese Zellen ohne Mühe im peripheren Blutausstrich (Fingerbeere) nachzuweisen. Ihre Zahl betrug in dieser Zeit 1—16%

Abb. 2. Leberschnittfläche makroskopisch mit landkartenförmigen dunkelroten Bezirken, die an Zahnsche Infarkte erinnern

der Leukocyten! Bei der Blutentnahme wurde streng darauf geachtet, auch kleinste Hämangiome zu schonen. Gegen die direkte Herkunft aus einem Hämangiom spricht auch die Tatsache, daß diese Zellen nur an den erwähnten 6 Lebenstagen nachgewiesen werden konnten. Bei täglichem Blutbild fanden sie sich weder vorher noch nach dieser Zeit. Wie schon erwähnt, entspricht diese Frist auch der rapiden Vergrößerung der sichtbaren Hämangiome.

Von den übrigen klinischen Symptomen erscheint es von Belang, daß keine Schwellung des Abdomens beobachtet werden konnte und die Leber den Rippenbogen nur um 1 Querfinger überragte. Für die Thrombocyten fanden sich bei täglicher Zählung während des gesamten Verlaufes hypothrombocytäre Werte (28 bis 61‰ n. FONIO; Untersucher: H. Brieger).

Das Kind begann nach wenigen Tagen langsam zu gedeihen, verstarb dann aber recht plötzlich unter den Zeichen einer Aspirationspneumonie.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab folgenden Befund, der auszugsweise wiedergegeben wird:

Sektions-Nr. 433/57 vom 31. 5. 1957. Leiche einer 19 Tage alten, 49 cm langen, 2150 g schweren Frühgeburt mit jetzt vorhandenen Reifezeichen. Generalisierte Hämangiomatose der Haut und Leber. Herdförmige Atelektasen sowie kleinherdige paravertebrale Pneumonie in beiden Lungen. Zahlreiche paraventrikulär gelegene encephalodystrophische Herde im Großhirn. Hämatocele des rechten Hodens. Dreilappung der linken, angedeutete Vierlappung der rechten Lunge.

An Leber und Haut konnten im einzelnen folgende Befunde erhoben werden:

1. *Leber:* Größe des Organs 9,5 × 6 × 3,8 cm; Gewicht 105 g. Die Oberfläche der Leber ist glatt, zeigt aber an zahlreichen Stellen unregelmäßig landkartenförmige blaurote bis dunkelrote Herde verschiedener Größe. Einzelne dieser Herde haben ein eingesunkenes weißes Zentrum. Auch auf dem Schnitt erweist sich das

Parenchym der Leber von derartigen Herdbildungen durchsetzt, die stellenweise bis zu 50% der Schnittfläche einnehmen und zum Teil an Zahnsche Infarkte erinnern. Die Konsistenz dieser Herde entspricht etwa der des Lebergewebes (Abb. 2).

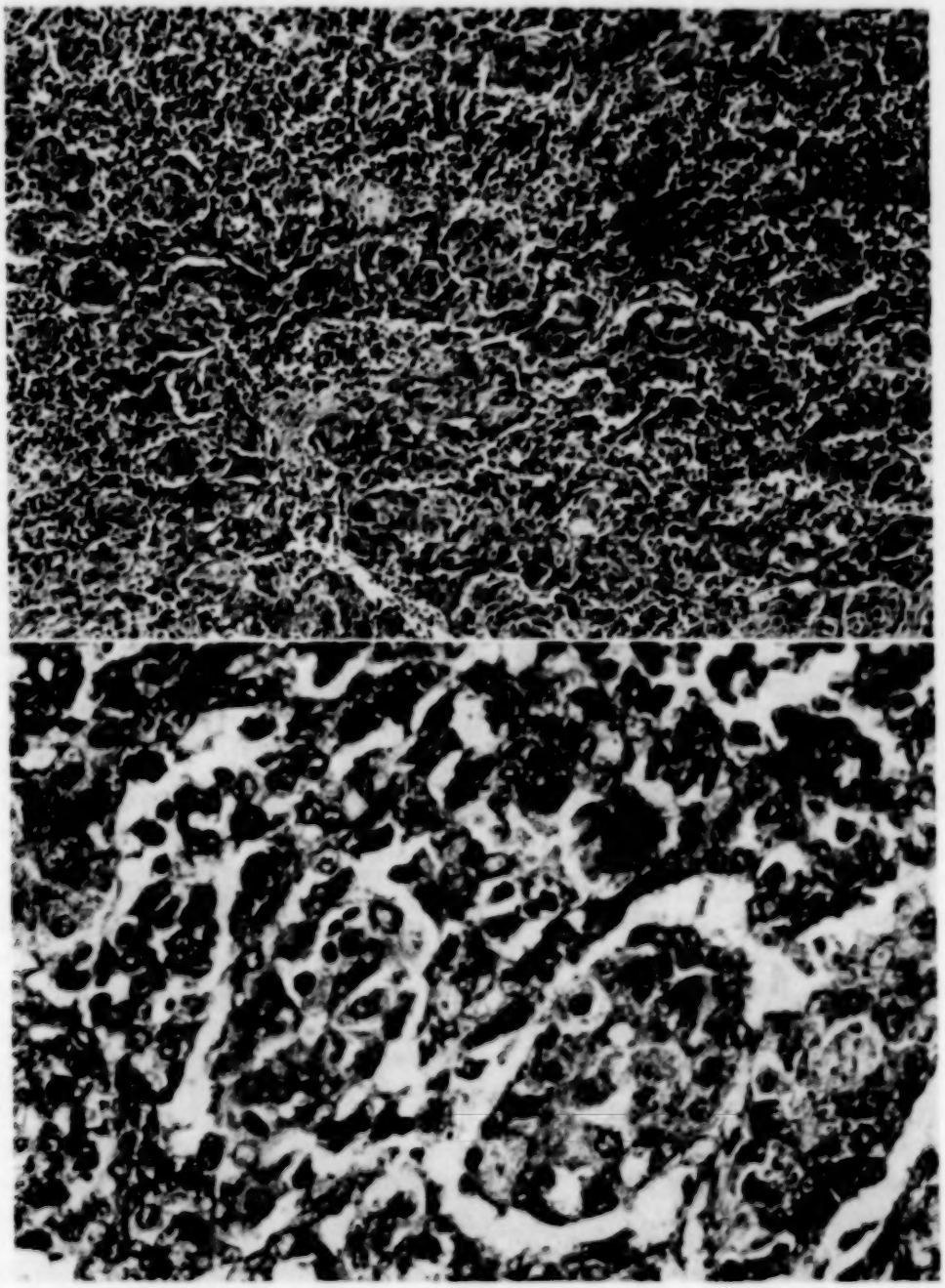


Abb. 3a u. b. Leber histologisch mit stark vermehrten Capillaren, die teilweise von einem mehrschichtigen Endothel ausgekleidet sind. a Die Lichtung zahlreicher Capillaren enthält jugendliche Blutzellen. b Solide, aus Endothelzellen aufgebaute Bänder und Stränge (H. E.)

Histologisch finden sich neben normalem Lebergewebe, in dem lediglich die Endothelien der Sinusoide etwas geschwollen und vergrößert erscheinen, ausgedehnte Herde mit einem völlig veränderten Bau. Dieser ist in erster Linie durch das Vorhandensein der Sinusoide und das Zurücktreten des eigentlichen Leberparenchyms

gekennzeichnet. Leberzellbalken sind an solchen Stellen nicht mehr in einem zusammenhängenden System erhalten, sondern lediglich in Gestalt kleinerer und größerer Leberzellinseln mit zum Teil stark ausgeprägten regressiven Veränderungen an den Epithelien und reichlich Gallethromben. In den vermehrt sichtbaren Sinusoiden, die teils eng, teils etwas erweitert sind, findet sich eine ein- bis mehrschichtige endotheliale Auskleidung. Stellenweise liegt das Endothel auch in breiten, lichtungslosen Bändern zwischen den Leberepithelien (Abb. 3), doch ist allenthalben die Neigung zur Entfaltung und Kanalisation dieser Zellstränge zu beobachten, wobei es offenbar zu Kompression und Druckschwund des eigentlichen Parenchyms kommt. Die Begrenzung derartiger Herde gegen das normale Lebergewebe ist insofern unscharf, als sich auch in diesem häufig Vergrößerung der Kupfferschen Sternzellen und leichte Erweiterung der Sinus nachweisen läßt. Rein endotheliale Zellwucherungen tumorartigen Charakters, also Bezirke, in denen die organoide Struktur des Leberzellgewebes vollkommen vermißt wird, finden sich nicht. Besonders charakteristisch ist die Anfüllung zahlreicher Sinusoide mit Blutbildungsherden, die stellenweise ganz im Vordergrund des histologischen Befundes stehen.

Abb. 4. Capilläres Angiom der Haut mit spaltförmigen Capillaren, die von einem flachen bis kubischen Endothel ausgekleidet sind

2. *Haut:* Zahlreiche Schnitte durch verschiedenartigste Hautstücke, die wechselnden Körperregionen entnommen wurden, ergaben histologisch einen übereinstimmenden Befund und können deshalb summarisch beschrieben werden. Man sieht in den oberen Schichten der Cutis, dicht unter der meist unveränderten Epidermis Anhäufungen spaltförmiger oder leicht erweiterter Capillaren, die von einem kräftigen, hohen, gelegentlich bis kubischen Endothel ausgekleidet sind. Mehrschichtiges Endothel oder breite Zellbänder ohne Lichtung, wie sie in der Leber beschrieben wurden, finden sich hier nicht. In den meisten Fällen zeigen die Herde in der Haut den Bau typischer capillärer Angiome. In der Umgebung dieser kleinen Neubildungen vereinzelt lockere Zellinfiltrate aus lymphoiden und histiocytären Zellen (Abb. 4).

Sämtliche anderen inneren Organe ließen trotz sorgfältiger histologischer Durchmusterung keinen entsprechenden Befund erkennen. *Zusammengefaßt* liegt also im vorliegenden Fall eine auf Haut und Leber beschränkte Überschußbildung von Capillaren vor. Diese besitzen in der

Subcutis sprossenartigen Charakter, sind nur teilweise entfaltet und lassen vielfach geballte Endothelzellhaufen erkennen. In der Leber ist das Endothel der Gefäßräume vielschichtig und liegt stellenweise in soliden Strängen und Bändern vor, die keine Lichtung besitzen, so daß auch hier noch beträchtliche Wachstums- und Entfaltungspotenzen vermutet werden müssen.

Diskussion

Das hier beschriebene Bild eines gemeinsamen Vorkommens gewucherter Gefäße in Leber und Haut ist nicht sehr häufig. Wir haben in der Literatur die Berichte über 22 derartige Erkrankungen im Original einsehen können (Braxatoris, Gerlei u. Krasznay; Caussade et al.; Falkowski; Haan; Hartz; Howard; Jaffe; Kunstadter; Levick u. Rubie; Orzechowski; Roggenbau; Ruggeri; Salomone; Schumann; Shaw; Slobozianu u. Pavlovici-Ghinea; Steinecke; Winters et al.). Nimmt man die übrigen Berichte hinzu, die wir nur im Zitat der vorgenannten Autoren berücksichtigen konnten, so ergeben sich bisher im Höchstfall rund 35 Veröffentlichungen über derartige Krankheitsbilder im Weltschrifttum.

Für die Klinik von Interesse ist die Tatsache, daß solche ausgedehnten Hämangiome wie überhaupt Geschwülste der Leber (Wohlgemuth) zu einer Schwellung des Abdomen als einzigem klinischem Symptom führen können. Dabei kann monatelang das Gedeihen der Kinder ungestört sein (Caussade et al.; Howard; Kunstadter; Ruggeri; Salomone). Die Vergrößerung der Leber war bei unserem Kind nicht so erheblich, daß sie klinisch in Erscheinung treten konnte.

Die Angaben, die sich über die Zahl der Hämangiome in der Haut finden, sind nur ungefähre Schätzwerte. Dabei sind erhebliche Täuschungen möglich. Die Zahl von über 1200 Hämangiomen der Haut war in unserem Fall von keinem Untersucher auch nur annähernd so hoch vermutet worden. Hämangiome wachsen meist in den ersten Monaten stark, um dann stationär zu bleiben. Ein großer Teil von ihnen bildet sich bis zum 6. Lebensjahr — durchschnittlich — wieder zurück (Bivings, Holmdahl; Vollmer).

Da bei unserem Kinde in den letzten Lebenstagen eine schwer stillbare Blutung aus einem kleinen perianalen Hämangiom aufgetreten war, wurde es notwendig, die Zahl der Thrombocyten zu kontrollieren. Diese war jedoch innerhalb der physiologischen Streubreite nur gering erniedrigt. Bei besonders großen oder ausgedehnten Hämangiomen ist über Blutungen durch Hypothrombocytosen gelegentlich berichtet worden (Bogin u. Thurmond; Good et al.; Franklin u. Williamson; Petit et al.; Weissmann u. Tagnon). Good und Mitarbeiter sprechen in diesem Zusammenhang von einem „Hämangiom-Thrombocytopenie-

Syndrom". Hierbei sollen die Thrombocyten in den Capillaren des Hämangioms zerstört werden, die Zahl der Megakaryocyten im Knochenmark dagegen kompensatorisch erhöht sein.

Bisher nicht berichtet wurde das Auftreten endotheloider Zellen im peripheren Blut. Wir haben anfangs vermutet, daß bei der Blutentnahme ein Angiom angestochen wurde, doch konnte dies durch Wechsel der Entnahmestelle ausgeschlossen werden. Das Auftreten dieser Zellen war zeitlich an das schnelle Wachstum der Hämangiome in der Haut gebunden und fiel in die Phase der fast explosiven Entwicklung dieser Bildungen. Obwohl das Auftreten von Geschwulstzellen im Blut in neuerer Zeit gerade bei malignen Neubildungen häufig beobachtet worden ist (Malmgreen; Pruitt; Sandberg u. Moor), möchten wir im eigenen Fall den Nachweis von Endothelien im Blut nicht ohne weiteres als Ausdruck von Bösartigkeit werten. In Anbetracht der nach der Geburt einsetzenden schnellen Entfaltung der Angiome und der in der Leber vorhandenen Reserve zu noch nicht ausdifferenziertem Endothel wird eine Loslösung und Einschwemmung derartiger Zellen in die Blutbahn auch ohne Voraussetzung echter Malignität verständlich.

Als tödliche Komplikationen der Leberhämangiome wird Ruptur und Verblutung in die Bauchhöhle beschrieben (Caussade et al.; Hartz). Winters et al. stellen sich auf Grund des Herzversagens in ihrem Falle vor, daß die Hämangiome der Leber als arteriovenöse Fisteln zum Herztod führten.

Bei der Klassifizierung der vorliegenden Geschwulst wird man zunächst zu entscheiden haben, ob es sich um einen echten Tumor handelt, oder ob eine Mißbildung vorliegt, wenn ein letztes „entweder-oder" überhaupt in allen Fällen voneinander abgrenzbar ist. Im Sinne einer Mißbildung deutet v. Falkowski seinen schon von Ernst auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Straßburg vorgetragenen Fall. Als gleichartige Beobachtungen aus der Literatur führte er die Mitteilungen von Stamm u. Brüchanow an. Die Befunde wurden als mesenchymale Hamartome bezeichnet. Nach der ursprünglichen Definition (Albrecht 1907) sind Hamartome „geschwulstartige Fehlbildungen, in denen sich in Wirklichkeit nur nachweisen läßt eine abnorme Mischung der normalen Bildungsbestandteile des Organs, in dem sie auftreten, sei es der Menge oder Anordnung oder dem Grade der Ausreifung nach oder in allen diesen drei Hinsichten". Es bedarf keines Hinweises, daß diese Definition außerordentlich weit gesteckt ist. Demgegenüber faßte Albrecht selbst nur 4 „geschwulstartige Fehlbildungen" als Hamartome zusammen: Kavernome der Leber, Kavernome der Milz, die sog. tuberösen Fibrome der Niere und schließlich die tubulösen Adenome der Leber. Der Begriff Hamartom hat in der Folgezeit gewisse Erweiterungen erfahren wie z. B. von Falkowski. Kriterien für den bezeichneten

Anlagedefekt sind bei ihm das abnorme quantitative Überwiegen des Mesenchyms, seine Unreife, seine eigenartige topographische Anordnung sowie schließlich das Fehlen maligner Kennzeichen.

Unser Fall gleicht dem erwähnten in vielem, wenn auch solide Mesenchympartien zugunsten gefäßartig ausgereifter Abschnitte in den Hintergrund treten. Mit Sicherheit handelt es sich in unserem Fall um einen angeborenen proliferierenden Prozeß, dessen an Zelleigenart und Ausmaß eindrucksvollste Veränderungen in der Leber lokalisiert sind. Hier ist es zu multilokulären Veränderungen gekommen, die in erster Linie die Endothelien betreffen. Diese sind geschwollen und gewuchert.

Die Betrachtung der Endotheliome der Leber als echte Tumoren geht auf Fischer-Wasels zurück. Herxheimer, Borst u. a. haben sich in der Folgezeit dieser Auffassung angeschlossen. Eine Reihe von Beobachtungen entsprechender Geschwülste, die Metastasen gesetzt haben, ist geeignet, diese Deutung zu beweisen. Sie wurden sowohl an Erwachsenen (Dassel; Hachfeld; Schönberg; Smith; White; Hastings-James; Toro) wie auch bei Kindern und Säuglingen (Bruni; Orzechowski u. a.) gewonnen. Die italienischen Autoren unterscheiden hierbei die Endotheliome im engeren Sinne (Hämangioendotheliome und Lymphangioendotheliome) und die Reticuloendotheliome bzw. Histiocytome. Diese werden in solche mit intra- und perivasculärem Bau und Peritheliome unterteilt. Für letztere besteht nach Ansicht einiger Untersucher (Businco u. Bianchi, zit. n. Bruni) eine enge Beziehung zu den Leukämien und Lymphosarkomen.

Über die Rolle der Kupfferschen Sternzellen bei Gefäßgeschwülsten der Leber hat sich seit Kothny und Fischer-Wasels eine unterschiedliche Auffassung gehalten. Während Fischer-Wasels annahm, daß das Hämangioendotheliom (dessen bösartige Variante besser als Hämangioendotheliosarkom bezeichnet wird, Verfasser) aus deren primärer neoplastischer Proliferation hervorgehe, vertreten Kothny wie neuerdings v. Albertini die Ansicht, daß eine solche Ableitung nicht zuträfe, zum mindesten nicht zu beweisen wäre. Wir möchten dazu auf Grund verschiedener eigener Befunde wie auch Beobachtungen anderer Autoren glauben, daß den Kupfferschen Sternzellen als Bestandteil eines polyvalenten und im Organismus ubiquitären geweblichen Systems die Eigenschaft innewohnt, unter verschiedenen Einwirkungen und Umständen in mannigfacher Weise zu reagieren. So geht auf Wegelin und Mirolubow die von Albertini bestätigte Beobachtung zurück, daß sich unter dem Einfluß von Lebermetastasen in der Lunge das dortige ortsständige Stroma zu Kupfferschen Sternzellen umwandele. Stein konnte nachweisen, daß sich diese nach ihrer Metamorphose zu Blutzellen umbilden und dergestalt eine Erklärung für die Blutbildung in Lungenmetastasen eines primären Lebercarcinoms abgeben. Bei anhaltender

fortgeschrittener Tumorkompression von kindlichem Lebergewebe sahen wir selbst eine Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen sowie eine Verfaserung derselben im Sinne eines beginnenden Umbaues.

Die bei unserem Fall beobachteten Veränderungen der Endothelien betreffen das gesamte Organ. In allen Abschnitten der Leber liegt eine Wucherung der Kupfferschen Sternzellen vor, die vielfach Mehrschichtigkeit aufweisen und das Parenchym mechanisch verdrängt haben. Beim Fehlen eigentlicher Destruktion der umliegenden Gewebsstrukturen muß die Frage nach der Malignität verneint werden. Vielmehr deutet die Einbeziehung des gesamten reticuloendothelialen Systems in das quantitativ überschießende Vorkommen auf eine fehlerhafte Anlage desselben. Zieht man die angeborene Existenz des vorliegenden Endothelioms und seine augenfällige Proliferationstendenz in Betracht, wird man es als quantitativ und qualitativ vom Normalen abweichende Gewebsmischung, als sog. Hamartom, zu bezeichnen haben.

Die Besonderheit des Falles liegt vor allem in dem gemeinsamen Auftreten von Gefäßwucherungen in Leber und Haut. Bezüglich der Pathogenese gilt es, hierbei folgende Fragen zu berücksichtigen:

1. Liegt ein Lebertumor bei multiplen Mißbildungen (etwaige Angiomatose der Haut, Dreilappung der linken Lunge, angedeutete Vierlappung der rechten Lunge) vor?

2. Sind die Haut„angiome" Metastasen eines Gefäßtumors der Leber?

3. Liegt eine selektive Proliferation der Haargefäße in Leber und Haut vor, etwa im Sinne eines Anlagedefektes?

Zu 1. Eine Kombinationshäufung von Lebertumoren und angeborenen Mißbildungen wurde wiederholt beobachtet (Kilfoy u. Terry; Spiegel; Ruggeri; Schmieden u. a.). Letzterer Autor berichtet z. B. von einem wenige Wochen alten Kind, welches neben einem Leberkavernom weitere Mißbildungen in Form einer Atresia ani congenita und hochsitzende beidseitige Ureterenstenosen mit Hydronephrosenbildung aufwies. Für unseren Fall hingegen möchten wir u. a. wegen des offenkundigen parallelnosologischen Geschehens am Gefäßapparat eine Einfügung in diese Gruppe ablehnen.

Zu 2. Die Annahme von Absiedlungen eines Leberneoplasmas setzt dessen Einstufung als maligne Geschwulst voraus. Dafür würden die Fälle von Orzechowski, Falkowski, Jaffe, Sweed u. Weinberg, Schumann und schließlich von Howard Parallelen bieten. Die klinisch beobachtete foudroyante Zunahme der in der Haut lokalisierten Gefäßinseln und die Vergrößerung der schon bei der Geburt bzw. Aufnahme vorhandenen würde durchaus hierfür sprechen. Daß Tumoren der Leber, auch bösartige, angeboren sein können, wurde wiederholt mitgeteilt (Froboese, Bruni, Pettinari, Ajello). Hierbei würden die im strömenden Blut nachgewiesenen undifferenzierten Endothelzellen als Tumorderivate

zu werten sein. In Berücksichtigung der fehlenden Infiltration muß die Malignität für unseren Fall jedoch abgelehnt werden.

Zu 3. Dieser Auffassung läge die Beobachtung zugrunde, daß Haut und Leber die weitaus häufigsten Fundstellen für Angiome sind. Die Ursachen hierfür sind noch weitgehend ungeklärt. Immerhin weist SCHMIEDEN mit Bestimmtheit darauf hin, daß beiden weder bezüglich der Genese noch morphologisch Gemeinsames zukommt. Dabei ist für den in Rede stehenden Fall beachtenswert, daß uns weder in Leber noch Haut banale Angiomformen gegenübertreten. Vielmehr gleichen die Gefäßwucherungen der Haut im feingeweblichen Bild eher einer sog. Sprossengeschwulst, wie sie von ORSOS als Gemmangiom beschrieben wurde. Unterstellt man einen Mißbildungsfaktor, der in gleicher Weise in Haut und Leber angeborene überschüssige Endothelien wuchern läßt, so könnte von uns der beobachtete Fall in der Tat das Resultat sein.

Wir haben in der Literatur keinen Fall finden können, der dem unseren als gleichartig an die Seite zu stellen wäre. Nach unserer Auffassung handelt es sich um eine in Leber und Haut lokalisierte angeborene Mißbildung des capillären Gefäßapparates im Sinne eines sog. Hamartoms mit Verschiebung des Gewebsgleichgewichtes in der Leber zugunsten eines Überschusses an unreifen, möglicherweise noch differenzierungsfähigen Endothelien bzw. Kupfferschen Sternzellen. Die prospektive Potenz dieser Zellen ist morphologisch schwer zu beurteilen. Neben der Fähigkeit zu angiomatösen Differenzierungen kommt noch die Möglichkeit einer echten Proliferationstendenz mit gleichzeitiger Differenzierungshemmung im Sinne einer malignen Geschwulst in Betracht (Hämangioendotheliosarkom). Eine endgültige Entscheidung dieser Frage wäre nur bei Kenntnis des weiteren Schicksals dieser Störung möglich, muß also im vorliegenden Fall offenbleiben.

Zusammenfassung

Ausgehend von einer eigenen Beobachtung eines Frühgeborenen mit Gefäßwucherungen in Leber und Haut wird ein Überblick über die in der Literatur mitgeteilten Fälle dieser seltenen Kombination gegeben. In Anbetracht der fehlenden Infiltrationstendenz der angeborenen Endothel- bzw. Gefäßwucherungen werden diese als Hamartom aufgefaßt, wobei offenbleiben muß, ob die gewucherten endothelialen Formationen in der Leber Potenzen zu echtem neoplastischem (malignem) Wachstum besitzen.

Literatur

AJELLO, L.: Minerva pediat. (Torino) **5**, 442 (1953).
ALBERTINI, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955.
ALBRECHT, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **7**, 153 (1904).
BIVINGS, L.: J. Pediat. **45**, 643 (1954).

Bianchi: Zit. bei R. Bruni.
Bogin, M., and J. Thurmond: Amer. J. Dis. Child. **81,** 675 (1951).
Braxatoris, R., F. Gerlei u. J. Krasznay: Mschr. Kinderheilk. **108,** 313 (1960).
Bruni, R.: Minerva pediat. (Torino) **8,** 1348 (1956).
Businco: Zit. bei R. Bruni.
Caussade, L., N. Neimann et P. Tridon: Arch. franç. Pediat. **11,** 514 (1954).
Dassel, A.: Frankfurt. Z. Path. **36,** 99 (1928).
Ernst, P.: Verh. dtsch. path. Ges. **15,** 226 (1912).
Falkowski, A. v.: Beitr. path. Anat. **57,** 385 (1914).
Fischer-Wasels, B.: Frankfurt. Z. Path. **12,** 399 u. 562 (1913).
Franklin, A. W., and D. Williamson: Arch. Dis. Childh. **28,** 490 (1953).
Froboese, C.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **89,** 364 (1952).
Good, Th., S. Caruazzo and R. Good: Amer. J. Dis. Child. **90,** 260 (1955).
Haan, J. de: Beitr. path. Anat. **34,** 215 (1903).
Hachfeld, M.: Inaugural-Dissertation. Halle 1914.
Hartz, P. H.: Arch. venez. Pueric. **15,** 265 (1953).
Hastings-James, R.: J. Path. Bact. **61,** 49 (1949).
— Ref. in: Ber. allg. spez. Path. **5,** 438 (1950).
Herxheimer, G.: In Henke-Lubarsch: Hdb. spez. Path. Hist. Bd. V/1, S. 797 ff. Berlin: Springer 1930.
Holmdahl, K.: Acta paediat. (Uppsala) **44,** 370 (1955).
Howard, W. A.: J. Pediat. **8,** 588 (1936).
Jaffe, R. H.: Arch. Path. **7,** 44 (1929).
Kettler, L. H.: In Kaufmann-Staemmler, Lehrb. spez. Path. Anat. Bd. II. Berlin: de Gruyter 1955.
Kothny, K.: Frankfurt. Z. Path. **10,** 20 (1912).
Kilfoy, E. C., and M. C. Terry: Surg. Gynec. Obstet. **48,** 751 (1929).
Kunstadter, R. H.: Amer. J. Dis. Child. **46,** 803 (1933).
Lenzer, Ch.: Münch. med. Wschr. **86,** 757 (1939).
Levick, C. B., and J. Rubie: Arch. Dis. Childh. **28,** 49 (1953).
Malmgreen, R. A., J. C. Pruitt, P. R. del Vecchio and J. F. Potter: J. nat. Cancer. Inst. **20,** 1203 (1958).
Mirolubow, V.: Virchows Arch. path. Anat. **209,** 367 (1912).
Orsos, F.: Beitr. path. Anat. **93,** 121 (1934).
Orzechowski, G.: Virchows Arch. path. Anat. **267,** 63 (1928).
Petit, P., O. Schweisguth, A. Cotoni et Y. Chapuis: Arch. franç. Pediat. **16,** 1 (1957).
Pettinari, V.: Minerva pediat. (Torino) **1,** 6 (1947).
Pruitt, J. C., A. W. Hilberg and R. F. Kaiser: New Engl. J. Med. **259,** 1161 (1958).
Roggenau, F.: Beitr. path. Anat. **49,** 313 (1910).
Ruggeri, R. G.: Pediatrica Riv. **43,** 1171 (1935).
Salomone, P.: Minerva pediat. (Torino) **5,** 574 (1953).
Sandberg, A. A., and G. E. Moore: J. nat. Cancer. Inst. **19,** 1 (1957).
Schmieden, V.: Virchows Arch. path. Anat. **161,** 373 (1900).
Schönberg, S.: Frankfurt. Z. Path. **29,** 77 (1923).
Schumann, H. D.: Frankfurt. Z. Path. **55,** 1 (1941).
Shaw, M. H.: Brit. J. Surg. **41,** 212 (1953).
Slobozianu, H., et Pavlovici-Ghinea: Arch. Méd. Enf. **43,** 158 (1940).
Smith, L. W.: Arch. Path. (Chicago) **1,** 365 (1926).
Spiegel, H. A.: Arch. Pediat. **46,** 188 (1929).

Staemmler, M.: In Kaufmann-Staemmler: Lehrbuch spez. Path. Anat., Bd. I. Berlin: de Gruyter 1955.
Stein, F.: Virchows Arch. path. Anat. **322,** 145 (1952).
Steinecke, N.: Acta paediat. (Uppsala) **40,** 431 (1951).
Sweed, A., and T. Weinberg: Amer. J. Dis. Child. **80,** 436 (1950).
Toro, S.: Riv. Anat. pat. **1,** 237 (1949); ref. in Ber. allg. spez. Path. **5,** 281 (1950).
Vollmer, H.: Medizinische **1955,** 28.
Wegelin, K.: Virchows Arch. path. Anat. **179,** 95 (1905).
Weissmann, J., and H. J. Tagnon: Arch. intern. Med. **92,** 523 (1953).
White and Mair: J. Path. Bact. **12,** 107 (1907).
Winters, R. W., S. J. Robinson and G. Bates: Pediatrics **14,** 117 (1954).
Wohlgemuth, B.: Z. Kinderheilk. **84,** 39 (1960).

Dr. med. habil. W. Plenert, Greifswald, Soldtmannstraße 15, Universitäts-Kinderklinik

Dr. B. Wohlgemuth, Pathologisches Institut der Universität Leipzig

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 588–595 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke)

Das Oesophagus-EKG im Kindesalter

I. Methodik, Schaltungen und Normalwerte

Von

E. Huth und W. Kollmann

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Juli 1960)

Erregungsabläufe des linken Vorhofes, die mit den Standardableitungen nicht registriert werden können, lassen sich durch Einführen einer Sondenelektrode in den Oesophagus erfassen. Diese „direkteste Ableitung", die ohne Verletzung möglich ist, wurde zuerst von Cremer 1906 angewandt. Weiter ausgebaut wurde diese Ableitungsart später von Lewis u. Rothschild, Bauer und Bauer u. Boehme (1924), Wilson (1930), Lieberson u. Lieberson (1934) und vor allem von Brown (1936) und Spühler (1934). In neuerer Zeit sind noch die Arbeiten von Wünsche, Franke, Wenger, Enselberg, Lewis u. a. hinzugekommen.

Untersuchungen über die Verhältnisse beim Säugling, Klein- und Schulkind liegen bisher nicht vor; alle Angaben über Zeitwerte usw. beziehen sich auf Erwachsene. So wurden von Oblath u. Karpman (1951) die Normalwerte für das Oesophagus-EKG des Erwachsenen festgelegt, nachdem vorher schon einige Werte von Harvey, Burchell, Meyers u. Klein sowie von Nyboer mitgeteilt worden waren.

Daß Messungen im Kindesalter bisher fehlen, ist wohl hauptsächlich durch die methodischen Schwierigkeiten bedingt, die sich schon durch die Kleinheit der anatomischen Verhältnisse und durch die Unruhe der Kinder während der Untersuchung ergeben. Es ist jedoch sicher, daß auch im Kindesalter Oesophagusableitungen genauere Auskunft über die Verhältnisse im Gebiet der Vorhöfe, insbesondere über Störungen der Erregungsausbreitung, geben könnten. Das gilt vor allem für angeborene Herzfehler. Bisher sind jedoch nur von Franke (1952) 9 Fälle angeborener Herzfehler mit der Oesophagusableitung untersucht worden.

Das Ziel dieser Arbeit ist also, die bei herzgesunden Kindern verschiedener Altersstufen erhaltenen Oesophagus-EKG zu analysieren und in ihren Normalwerten festzulegen. Die bei einigen angeborenen Herzfehlern gesehenen Veränderungen des Oesophagus-EKG werden ab-

schließend erwähnt, jedoch bleibt eine ausführliche Darstellung dieses Gebietes dem 2. Teil dieser Arbeit vorbehalten.

Anatomische Vorbemerkungen

Der Oesophagus liegt topographisch nur zwischen Zwerchfell und Bifurkation der Trachea so nahe zum Herzen, daß „semidirekte" Ableitungen möglich sind. Franke gibt für die Verhältnisse beim Erwachsenen an, daß auf der Strecke vom Foramen oesophagicum bis zum Sulcus coronarius des Herzens Potentiale des rechten Ventrikels erfaßt werden. Oberhalb dieses Abschnittes sollen auf einer kurzen Strecke zwischen dem Sulcus coronarius und dem Ramus A. coron. desc. post. die basisnahen Teile der Hinterwand des linken Ventrikels erreicht werden. Erst oberhalb dieser Strecke (4—5 cm oberhalb des Zwerchfells beim Erwachsenen) gelangt die Oesophagussonde in die direkte Nachbarschaft des linken Vorhofes. Ähnliche Angaben finden sich bei Spühler. Oblath u. Karpman unterschieden „ventricular and atrial levels", beide getrennt von der „transition zone".

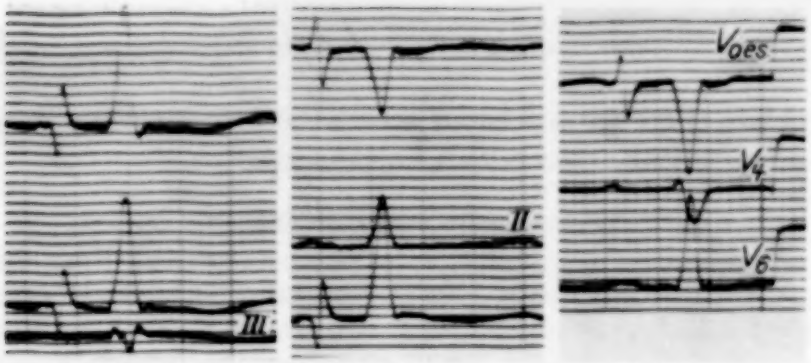
Wegen der Kleinheit der Verhältnisse können beim kindlichen Herzen im Gegensatz zum Erwachsenen nur die Ableitungen vom linken Vorhof mit Sicherheit erfaßt werden. Leider kann auch durch die wechselnde Körpergröße selbst bei gleichem Alter die einzelnen Ableitungshöhen nicht durch ihre Entfernung von der Zahnreihe aus festgelegt werden. Als Bezugspunkt wurde deshalb bei Ableitung in verschiedenen Höhen das Zwerchfell gewählt, das bei Säuglingen und Kleinkindern allerdings wesentlich höher steht als beim Erwachsenen. Die Herzspitze ist dadurch angehoben. Bei der nur im Liegen durchgeführten Schreibung wird der Zwerchfellhochstand noch verstärkt, so daß die Ventrikel aus dem Bereich der Oesophagussonde gedreht werden. Es kommen also praktisch nur Ableitungen vom linken Vorhof aus zustande.

Methodik

Der hier angewandte Untersuchungsgang mußte für Säuglinge und Kleinkinder entwickelt werden, da weder ein Instrumentarium noch frühere Ergebnisse vorlagen. Wir benutzten für die Oesophagusableitungen eine Magensonde für Säuglinge aus Polyvinylchlorid, in die eine Kupferlitze eingeführt worden war. An dem einen Ende dieses Drahtes war eine sehr kleine V2A-Metallolive, an dem anderen Ende eine Buchse zum Einstecken des Kabels angelötet worden. Die PVC-Sonde wurde an beiden Enden wasserdicht abgedichtet. Bei Säuglingen wurde die Sonde stets durch die Nase eingeführt; bei größeren Kindern ließ sich die Sonde fast immer ohne Beschwerden durch den Mund einlegen. Die Kinder wurden dann kurz durchleuchtet. Dabei wurde die Sonde soweit verschoben, daß sich die Olive genau in der Höhe des Zwerchfells befand. Ein zügiges Einführen bis zum Zwerchfell mit langsamem Herausziehen wurde besser vertragen als das umgekehrte Vorgehen. Dann wurden unter langsamem Herausziehen der Sonde (1—2 cm lange Abstände) die verschiedenen Oesophagus-EKG geschrieben. Bei Säuglingen wurde die Elektrode unter kurzer Rötgenkontrolle nur in die Höhe des linken Vorhofes gelegt und dann sofort registriert. Bei Verwendung eines Direktschreibers läßt sich bei genügender Erfahrung der Sitz der Elektrode über dem linken Vorhof in etwa schon aus dem EKG erkennen.

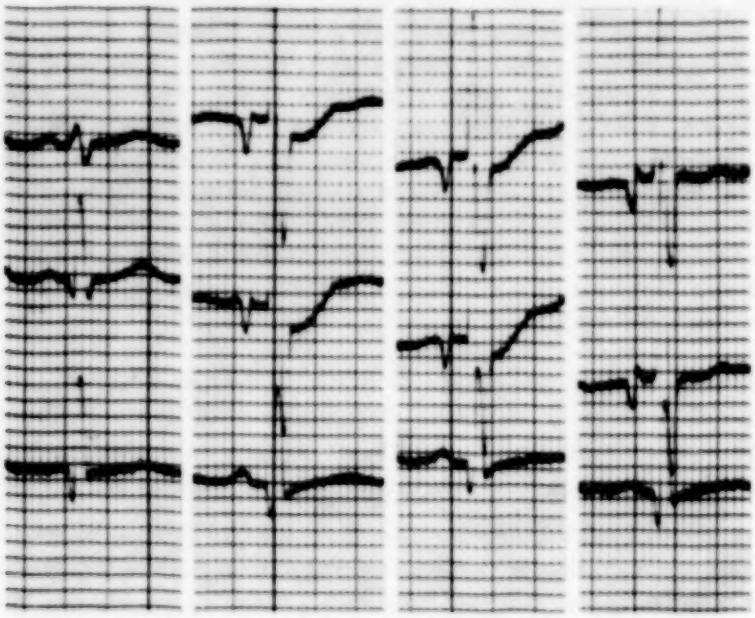
Schaltungen

Bei Oesophagusableitungen sind 3 verschiedene Schaltungen möglich:
Schaltung a: Oesophagus-Elektrode am rechten Armkabel;
Schaltung b: Oesophagus-Elektrode am linken Armkabel;
Schaltung c: Oesophagus-Elektrode am 1. Brustwandkabel nach Wilson.

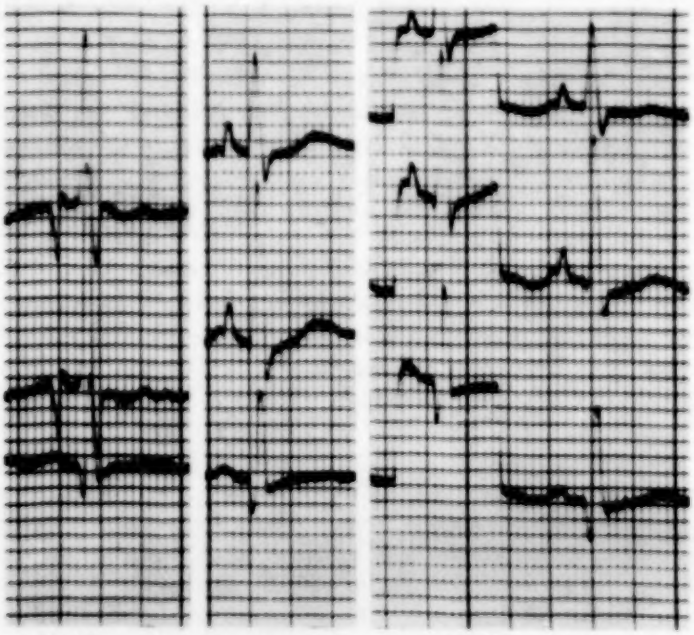


Schaltung a Schaltung b Schaltung c

Abb. 1. Übersicht der 3 möglichen Schaltungen bei Oesophagusableitungen. a Oesophaguselektrode am rechten Armkabel, b Oesophaguselektrode am linken Armkabel, c Oesophaguselektrode am 1. Brustwandkabel



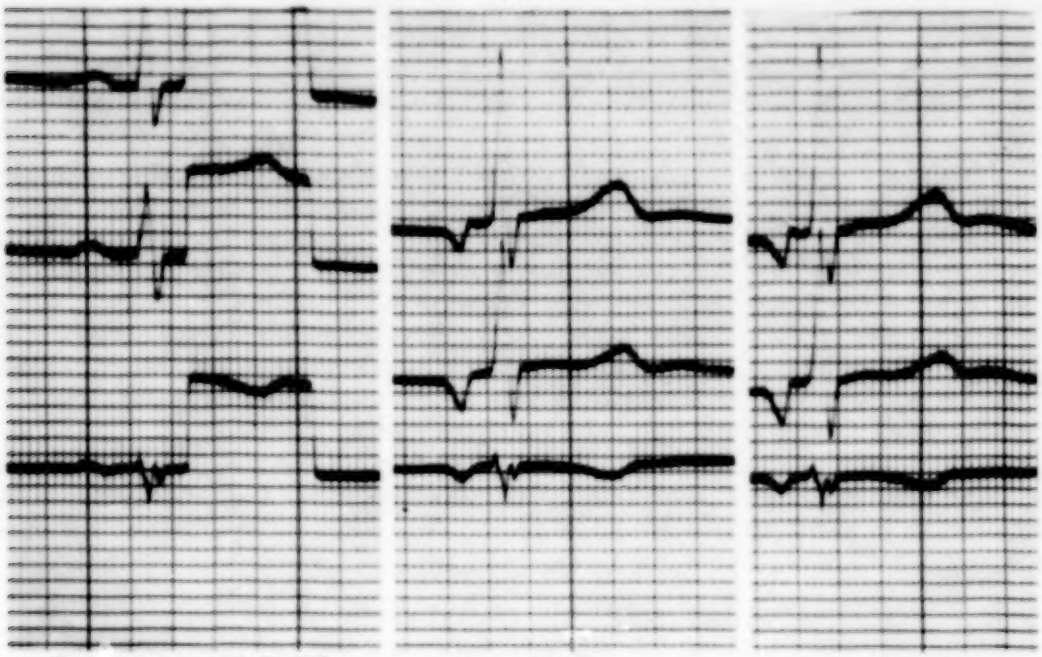
Extr.Abl. I–III Oe. Zw. Oe. Zw. + 1 Oe. Zw. + 2



Oe. Zw. + 4 (Vorhöfe) Oe. Zw. + 6 Oe Zw. + 8 cm

Abb. 2. Oesophagus-EKG bei Ableitung in wechselndem Abstand vom Zwerchfell. Drei Monate alter Säugling

Schaltung a. Die Oesophaguselektrode wird mit dem *rechten* Armkabel verbunden, während die linke Arm- und die Beinelektrode an ihrem Platz belassen werden. Bei der synchronen Aufzeichnung mit einem Dreifachschreiber erhält man



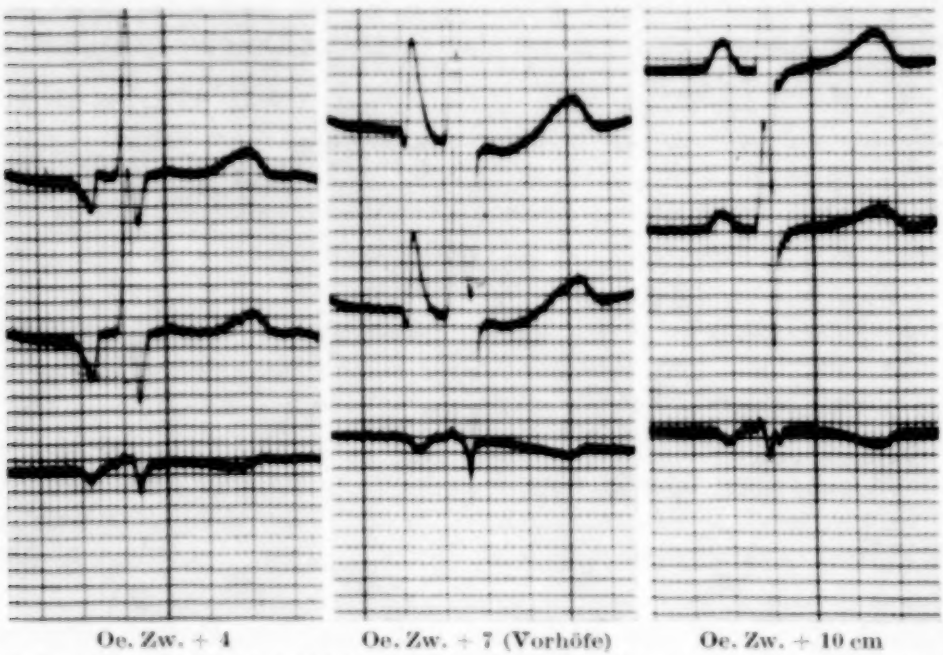


Abb. 3. Oesophagus-EKG bei Ableitung in wechselndem Abstand vom Zwerchfell. 12jähriges Kind

in den Ableitungen I und II die sich etwas voneinander unterscheidenden Oesophagus-EKG, während in Ableitung III zum Vergleich die 3. Extremitätenableitung mitgeschrieben wird. In den oberen Anteilen des Oesophagus geht bei dieser Schaltung das Bild der Oesophagusableitung kontinuierlich in das Bild der Extremitäten-

ableitung über (Franke). Diese Ableitungsart wurde u. a. von Brown und Spühler benutzt.

Schaltung b. Hier wird die Oesophaguselektrode an das *linke* Armkabel angeschlossen, die übrigen Elektroden verbleiben an ihrem Platz. Man erhält in den Ableitungen I und III sich in etwa spiegelbildlich entsprechende Oesophagusableitungen, während in Ableitung II die 2. Extremitätenableitung registriert wird. Diese Schaltung wurde in den Arbeiten von Wünsche, Wenger und Espey verwendet.

Schaltung c. Die Oesophaguselektrode wird entsprechend einer unipolaren Ableitung mit einer Wilson-Elektrode (v_{oes}) verbunden, gleichzeitig werden 2 Brustwandableitungen über v_1 und v_6 mitgeschrieben. Die Schaltung c ermöglicht, ebenso wie im EVG, die Bestimmung des oberen Umschlagspunktes (o. Up.) nach Gillmann im EAG und eignet sich zum Vergleich des Beginns der Erregung unter der Oesophaguselektrode (linker Vorhof) und unter v_1 (rechter Vorhof) (Brown u. Ellis; Rosenberg u. Agress). Diese Schaltung wurde deshalb von uns bevorzugt angewandt. Alle 3 Schaltungen eignen sich jedoch gut zur Bestimmung der Potentiale, der Kurvenverläufe und P-Zeiten im Oesophagus-EKG.

Die mit den 3 besprochenen Schaltungen erhaltenen Kurven sind in Abb. 1 am Beispiel eines 12jährigen herzgesunden Kindes dargestellt. Das wechselnde Bild der Kurven je nach der Höhe der Elektrodenlage im Oesophagus ergibt sich aus Abb. 2 u. 3.

Übersicht der Untersuchungsergebnisse

Da beabsichtigt war, das Oesophagus-EKG bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern hauptsächlich zur Analyse der Vorhoftätigkeit heranzuziehen, wurde nachstehend nur das EAG der Oesophagusableitungen

Tabelle. *Herzgesunde Kinder*

Lfd. Nr.	Name	Alter	P_{oes} Dauer (sec)	P_{oes} Potential (mV)	Frequenz (min)	$P_{extr.}$ Dauer	Diff. zwischen P_{oes} u. $P_{extr.}$
1	Michael Di.	1 Monat	0,056	0,17	159	0,06	+ 0,004
2	Heinz Ber.	2 Monate	0,06	0,26	160	0,07	+ 0,01
3	Jakob Schie.	3½ Mon.	0,045	0,10	155	0,045	± 0,0
4	Klaus Schmi.	3½ Mon.	0,05	0,18	162	0,06	+ 0,01
5	Ulrike Wil.	8 Monate	0,06	0,16	124	0,07	+ 0,01
6	Werner Kre.	5 Jahre	0,07	0,29	90	0,08	+ 0,01
7	Lothar Dön.	7 Jahre	0,085	0,74	110	0,10	+ 0,015
8	Heidrun Rid.	11 Jahre	0,075	0,35	115	0,09	+ 0,015
9	Ulrich Mü.	12 Jahre	0,07	1,00	80	0,09	+ 0,02
10	Ursula Lück.	12 Jahre	0,08	0,75	69	0,085	+ 0,005

berücksichtigt. Es wurden 10 Kinder mit gesundem Herzen untersucht und folgende Werte gemessen:

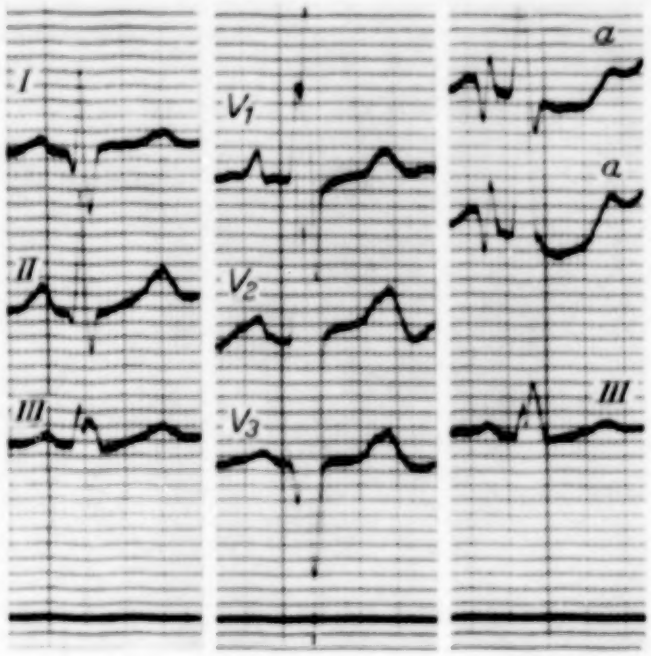
a) Die Dauer von P_{oes} in Abhängigkeit vom Lebensalter,

b) das Potential von P_{oes} in Abhängigkeit vom Lebensalter,

c) die Dauer von P_{oes} verglichen mit $P_{extr.}$

Die Werte sind in der Tabelle zusammengefaßt dargestellt.

Die Dauer von P_{oes} in Abhängigkeit vom Lebensalter. Aus den Werten der Tabelle ergibt sich, daß die Zeiten für P_{oes} vom Säugling bis zum größeren Schulkind ansteigen. Als niedrigsten Wert fanden wir für Säuglinge 0,045 sec, als höchsten Wert für große Kinder 0,085 sec. Es wurden nur so viele gesunde Kinder untersucht, wie unbedingt nötig war, um Vergleichswerte zu pathologischen Verhältnissen zu erhalten. Jedes Oesophagus-EKG sollte nur mit bestimmter Indikation ausgeführt werden. Oblath u. Karpman geben für P_{oes} in einer Arbeit für Erwachsene Werte zwischen 0,04 und 0,12 sec an.



(We.)

Abb. 4. Kind G. We. Diagnose: isolierte Pulmonalstenose und Vorhofseptumdefekt. Befund im Oesophagus-EKG: deutlich doppelgipfliges P_{re}

Die Potentiale von P_{oes} verglichen mit dem Lebensalter. Die Potentiale von P_{oes} ändern sich mit zunehmendem Lebensalter. Es findet sich vom Säugling bis zum großen Kind ein deutlicher Anstieg. Der niedrigste Wert betrug beim Säugling 0,10 mV, der höchste Wert beim großen Kind 1,0 mV. Höhere Werte würden auf eine Hypertrophie der Vorhofmuskulatur hindeuten, der aber enge Grenzen gesetzt sind.

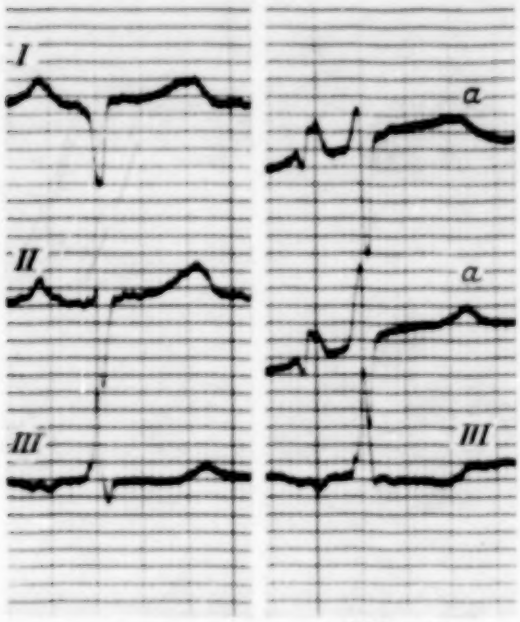
Die Dauer von P_{oes} verglichen mit P_{extr}. Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigte sich bei 10 herzgesunden Kindern, daß die Dauer von P_{oes} um 0,004—0,02 sec kürzer war als die von P_{extr}. Diese Befunde decken sich mit den Angaben von Wünsche und Espey, die auch beim Erwachsenen eine gegenüber P_{oes} verkürzte Dauer von P_{extr} bei ihren Untersuchungen fanden.

Die Form des Oesophagus-EAG. Abschließend sei noch auf die Form des EAG im Oesophagus-EKG eingegangen. Die 1. Zacke des EAG (P_{re}) entspricht nach den Untersuchungen von Franke u. a. der Erregung des rechten Vorhofs, die 2., wesentlich größere Zacke (P_{li}) gibt die Erregung des linken Vorhofes wieder.

Im Prinzip sind folgende Formveränderungen von P_{re} und P_{li} möglich: Hypertrophie kann zur High Voltage, Schädigung der Muskulatur zu *intra-* und *inter*aurikulären Störungen der Erregungsausbreitung führen.

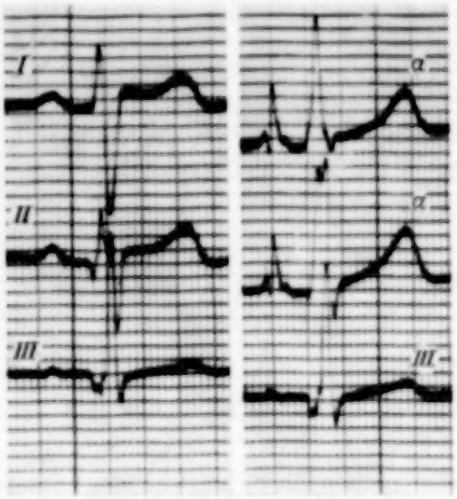
Störungen der Erregungsrückbildung können nicht untersucht werden, da der Endteil des EAG bereits in den Beginn des EVG fällt.

Zum Schluß seien als Demonstration möglicher pathologischer Veränderungen, auf die in einem weiteren Teil dieser Arbeit zurückzukommen sein wird, noch 3 Fälle von angeborenen Herzfehlern aufgeführt, in denen sich Störungen der



(Oldem.)

Abb. 5



(Skup.)

Abb. 6

Abb. 5. Kind M. O., Diagnose: isolierte Pulmonalstenose und Vorhofseptumdefekt. Befund: Doppelgipfliges P_{li}

Abb. 6. Kind K. H. S., Diagnose: isolierte Pulmonalstenose und Vorhofseptumdefekt. Befund: Knotung im absteigenden Schenkel von P_{li}

Erregungsausbreitung in Form von Knotungen und Doppelgipfligkeit von P_{re} und P_{li} ergaben (Abb. 4, 5 u. 6). Aus den Abbildungen geht hervor, daß intraauriculäre Störungen der Erregungsausbreitung bei angeborenen Herzfehlern im Oesophagus-EKG besser als in den Extremitätenableitungen zu erkennen sind[1]. So kann das Oesophagus-EKG auch im Kindesalter Aufschlüsse geben, die mit den normalen Ableitungen nicht erhalten werden können.

Zusammenfassung

An Hand der Oesophagus-EKG von 10 gesunden Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 12 Jahren wurde erstmals versucht, die normalen Zeiten im Oesophagus-EAG in diesen Altersstufen festzulegen. Die 3 möglichen Formen der Schaltung und der Untersuchungsgang beim Kinde wurden dargestellt. Von P_{oes} wurden die Dauer, die Potentiale

[1] Herrn Professor Dr. F. Grosse-Brockhoff (I. Medizinische Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf) sind wir für die Überlassung der durch Sonde gesicherten Diagnosen der angeborenen Herzfehler zu Dank verpflichtet.

und die Differenzen in der Dauer der Vorhoferregung zum P der Extremitätenableitungen gemessen. In 3 Fällen angeborener Herzfehler ergaben sich aus der Form von P_{re} und P_{li} Hinweise auf intraauriculäre Störungen der Erregungsausbreitung. Das Oesophagus-EKG erscheint geeignet, schon im Säuglingsalter zur Klärung angeborener Herzfehler im Hinblick auf die Vorhöfe beizutragen. Hierauf wird in einer weiteren Arbeit einzugehen sein. Alle Befunde müssen schließlich im Rahmen der Ergebnisse der übrigen Untersuchungsmethoden gedeutet werden.

Literatur

Bauer, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 129 (1929).
— u. W. Boehme: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **35**, 96 (1923).
Brown, A. H.: Amer. Heart. J. **12**, 307 (1936).
Brown, N. W., and G. M. Ellis.: Amer. J. Med. **2**, 268 (1947).
Burchell, H. G.: Amer. J. med. Sci. **216**, 492 (1948).
Cremer, U.: Münch. med. Wschr. **53**, 811 (1906).
Enselberg, Ch. D.: Amer. Heart J. **41**, 382 (1951).
Espey, H. L.: Studien über die Dauer der Vorhoferregung bei Gesunden im Oes.-EKG. Diss. Düsseldorf 1949.
Franke, H.: Z. klin. Med. **146**, 28 (1950).
— Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **16**, 219 (1950).
— Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **18**, 172 (1952).
Gillmann, H.: Z. Kreisl.-Forsch. **41**, 325 (1952).
Harvey, A. M.: Amer. J. int. Med. **11**, 57 (1937).
Lewis, T., and M. A. Rothschild: Phil. Trans. roy. Soc. (Lond.) **206**, 181 (1915).
Lieberson, A., and F. Lieberson: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **31**, 441 (1934).
Meyers, G. B., and H. A. Klein: Amer. Heart J. **35**, 727 (1948).
Nyboer, J.: Amer. Heart J.. **22**, 469 (1941).
Oblath, R., and A. B. Karpman: Amer. Heart J. **41**, 369 (1951).
Rosenberg, M. J., and C. M. Agress: Amer. Heart J. **38**, 593 (1949).
Spühler, O.: Z. klin. Med. **134**, 671 (1938).
Wenger, R.: Wien. klin. Wschr. **67**, 408 (1955).
Wilson, F. N.: Amer. Heart J. **5**, 599 (1930).
Wünsche, H. W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 358 (1940).
— Dtsch. Arch. klin. Med. **193**, 680 (1948).

Prof. Dr. E. Huth, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 596—608 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer)

Cerebrale Komplikationen bei angeborenen Herzfehlern

Von

H. Gutheil

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Oktober 1960)

Die Prognose der angeborenen Herzfehler bei Kindern hängt zum großen Teil von der Häufigkeit und Schwere der möglichen Komplikationen ab. Die Diagnose eines Herzfehlers sollte deshalb möglichst frühzeitig durch eine eingehende kardiologische Untersuchung geklärt werden. Bei der Indikationsstellung zur Operation muß man dann entscheidend abwägen zwischen dem Risiko des chirurgischen Eingriffs und den Gefahren, die sich für das Kind aus einem Fortbestehen der anormalen Kreislaufverhältnisse ergeben. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß das Auftreten von bestimmten Komplikationen durch die zusätzliche Belastung des Organismus die Erfolgsaussichten einer Operation mehr oder weniger stark beeinträchtigen kann.

Komplikationen können sich einmal im *Bereich des Herzens* selbst abspielen. Durch die veränderten hämodynamischen Verhältnisse kommt es zur Überlastung einzelner Herzabschnitte, woraus sich kompensatorisch eine Herzvergrößerung durch Dilatation und Hypertrophie entwickelt. Erst wenn dieser Kompensationsmechanismus versagt, kommt es zu den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz. Da die angeborenen Herzfehler größtenteils zu einer einseitigen Überlastung der rechten Herzanteile führen, entsteht bei Kindern vorwiegend das Bild der Rechtsinsuffizienz. Eine Linksinsuffizienz kann sich im Kindesalter bei schweren Fällen einer Aortenisthmusstenose mit geschlossenem Ductus Botalli und bei einer Tricuspidalstenose entwickeln.

Eine weitere Komplikation bei angeborenen Herzfehlern ist die akute *bakterielle Endokarditis*, die Endokarditis ulcerosa. Gelfmann und Levine stellten fest, daß die bakterielle Endokarditis in 6,5% aller kongenitalen Herzfehler vorlag sowie bei 16,5% der Patienten, die das 2. Lebensjahr überlebten. Die Endokarditis wird als Komplikation am häufigsten beim Ventrikelseptumdefekt, bei offenem Ductus Botalli und bei der Pulmonalstenose, sowohl bei der isolierten Form als auch im Rahmen der Fallotschen Tetralogie gefunden (Friedberg; Jouve; Cutler, Ongley, Schwachman, Masell u. Nadas). Relativ oft entsteht

eine bakterielle Endokarditis auch bei einer Mißbildung der Aortenklappe (zweizipflige Aortenklappe), bei der kongenitalen Aortenstenose und bei der Isthmusstenose. Dagegen kommt es bei einem Vorhofseptumdefekt auffallend selten zum Auftreten einer Endokarditis.

Am bekanntesten sind die *Komplikationen* im Bereich der *Atemorgane*. Bei den Herzfehlern mit einem Links-Rechts-Shunt und einem vermehrten pulmonalen Stromvolumen kommt es bei Kindern sehr häufig zu Bronchitis und Pneumonien. Bei der isolierten Pulmonalstenose ist die Lungentuberkulose eine nicht seltene Komplikation. Die Kombination dieser beiden Erkrankungen wurde von ABOTT in 36% der Fälle von untersuchten Pulmonalstenosen gefunden. Man nimmt an, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der verminderten Lungendurchblutung und dem Auftreten der tuberkulösen Infektion besteht.

Die am meisten zu fürchtenden Komplikationen stellen die bei angeborenen Herzfehlern auftretenden *cerebralen Störungen* dar. Solche *neurologischen Komplikationen* kommen relativ häufig zur Beobachtung. Nach amerikanischen Berichten wiesen von 1875 Kindern mit angeborenen Herzfehlern 481 das sind 25,4%, neurologische Störungen auf (TYLER, CLARK). Bei 12,1% der Untersuchten fanden sich hypoxämische Anfälle mit Bewußtseinsverlust; Krämpfe wurden bei 5,8% und Hirnabscesse bei 1,6% beobachtet. Hirngefäßstörungen traten bei 3,8% auf und geistige Rückständigkeit bei 6,6% der Fälle. Interessant ist die Verteilung auf die verschiedenen Gruppen der Herzfehlbildungen. So wurden hypoxämische Anfälle und Krämpfe in etwa 20% unter den mit Cyanose einhergehenden Herzfehlern gefunden, während das Vorkommen des Hirnabscesses sich ziemlich gleichmäßig auf alle Herzfehler verteilt, bei denen venöses Blut, ohne die Lungen zu passieren, in den großen Kreislauf gelangen kann. Das Zurückbleiben der geistigen Entwicklung ist wiederum häufiger in der cyanotischen Gruppe, wofür nach Ansicht der Autoren aber nicht die Hypoxie allein verantwortlich gemacht werden kann.

BODECHTEL fand unter einer größeren Zahl von angeborenen Herzfehlern mit Cyanose in den verschiedenen Stadien der Entwicklung in 40% der Fälle Komplikationen von Seiten des Nervensystems. *Pathogenetisch* kommen folgende Möglichkeiten für das Auftreten der neurologischen Erscheinungen in Betracht:

1. Embolien bzw. Mikroembolien, ausgehend von einer gleichzeitigen Endokarditis,
2. cerebrale Thrombosen,
3. der Hirnabsceß,
4. die chronische Hypoxie.

Auf diese 4 Möglichkeiten als Ursachen neurologischer Komplikationen soll wegen ihrer Bedeutung für die Erkennung, Vorbeugung und Behandlung näher eingegangen werden:

1. *Embolien* können einmal ihren Ausgang von einer bakteriellen Endokarditis nehmen. Diese Verschleppung von infektiösem Material in die Hirngefäße führt zu herdförmigen, abscedierenden Entzündungen der Hirnsubstanz, die nicht selten multipel auftreten und zu dem Bild einer metastatischen Herdencephalitis führen. Für die Entstehung eines Hirnabscesses hat dagegen die von einer bakteriellen Endokarditis ausgehende Embolie keine Bedeutung.

Embolien können andererseits von Thromben im Herzen ausgehen. Der Ort ihrer Entstehung ist der linke Vorhof oder das linke Herzohr bei den erworbenen Mitralvitien (Popper). Unter den angeborenen Herzfehlern kann es beim Vorhofseptumdefekt bei starker Vergrößerung des rechten Vorhofs zur Ausbildung von wandständigen Thromben kommen, die dann bei entsprechend großen Defekten in das linke Herz übertreten und zu cerebralen Embolien führen können (Taussig).

Es handelt sich dabei um den Vorgang einer *gekreuzten oder paradoxen Embolie*. Man versteht darunter den Übertritt eines Teils eines Thrombus von den peripheren Venen, im allgemeinen der unteren Extremitäten oder dem rechten Herzen in das linke Herz und den arteriellen Kreislauf. Diese Form der Embolie trifft man besonders bei den angeborenen Herzfehlern mit Rechts-Links-Shunt und Mischungscyanose, vor allem bei der Fallotschen Tetralogie und Pentalogie an. In der Mehrzahl der Fälle ist der Embolus in der Arteria cerebralis media oder einer ihrer Äste nachweisbar. Es kommt zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Hirngewebes mit Auftreten von meningealen Reizerscheinungen. Unter normalen Druckverhältnissen hat die gekreuzte Embolie durch ein offenes Foramen ovale keine Bedeutung.

Wir können dazu über 2 eigene Beobachtungen berichten:

Fall 1. Waltraud M. Das Kind kam 1957 im Alter von 2 Jahren erstmals zur Klinikaufnahme. Nach der *Anamnese* hat das Kind mit 6 Monaten eine Lungenentzündung durchgemacht. Der Mutter war aufgefallen, daß das Kind bei körperlicher Bewegung beschleunigt und schwer atmete, es sei jedoch nie blau gewesen. Der Appetit war immer schlecht und das Kind hatte sich nicht so wie andere Kinder entwickelt. Bei der *Untersuchung* fand sich eine Angina follicularis und eine Sinusitis maxillaris und ethmoidalis. Das Herz war perkutorisch nach beiden Seiten verbreitert. Auskultatorisch fand man über der Basis und dem 3. ICR links ein systolisches Geräusch mit verstärktem 2. Ton. Über der Spitze war ein systolisch-diastolisches Geräusch mit Spaltung des 2. Tones zu hören. Es bestand keine Cyanose, die Blutdruckwerte waren normal. Röntgenologisch zeigte sich ein nach beiden Seiten verbreitertes Herz, wobei vor allem der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel vergrößert erschienen. Der Pulmonalbogen war nur gering prominent. Die Lungenzeichnung war deutlich vermehrt. Im EKG fand sich ein Linkstyp, eine rechtsventrikuläre Leitungsstörung und ein P-dextrokardiale, als Ausdruck einer Überlastung des rechten Vorhofes. Im Schallbild kam bei Ableitung über dem 3. ICR links ein hochfrequentes, holosystolisches Geräusch zur Darstellung. Über der Herzspitze zeigte sich ein systolisches Geräusch, eine Spaltung des 2. Tones mit einem kurzen Protodiastolicum niederer Frequenzen. Wir stellten auf Grund dieser Befunde die *Diagnose*

eines *Vorhofseptumdefektes*. Der Herzfehler war dekompensiert. An Stauungserscheinungen fanden sich eine Schwellung von Leber und Milz und über der Lunge reichlich grobblasige, nichtklingende Rasselgeräusche. Unter einer Digitalisbehandlung bildeten sich die Insuffizienzerscheinungen wieder zurück. Das Kind wurde nach Hause entlassen und sollte nach ½ Jahr zur Herzkatheterisierung wieder einbestellt werden. — 4 Wochen später wurde das Kind erneut in die Klinik gebracht. 14 Tage nach Entlassung war ein akut bedrohlicher Zustand eingetreten: das Kind war plötzlich ganz blaß geworden, verdrehte die Augen und krampfte mit Armen und Beinen; es war für die Dauer des Anfalles 10 min bewußtlos. Dieser Zustand hatte sich in der Folgezeit nicht wiederholt. Das Kind fühlte sich dauernd müde und ließ sich herumtragen. Am Tag vor der Aufnahme hatte das Kind einmal erbrochen, Fieber bestand nicht. Morgens beim Aufwecken bemerkten die Eltern, daß die rechte Körperhälfte gelähmt war. Beim Versuch, sich aufzusetzen, sei das Kind wieder in sich zusammengesunken. Der rechte Arm wurde zunächst steif angewinkelt, sei dann auch schlaff geworden. Das Kind konnte nicht mehr sprechen. Bei der *Untersuchung* zeigte sich diesmal eine livide Verfärbung der Lippen und Wangen sowie eine starke Dyspnoe. Der rechte Arm und das rechte Bein waren schlaff gelähmt, es bestand eine motorische Aphasie. Der perkutorische und auskultatorische Befund über dem Herzen war unverändert, ebenso der Röntgen- und EKG-Befund. Leber und Milz waren vergrößert. Die Temperaturen waren normal. Die Insuffizienzerscheinungen von Seiten des Herzens ließen sich durch eine Digitalisbehandlung beseitigen. Die Lähmungen an Armen und Beinen nahmen mehr und mehr spastischen Charakter an. Nach vorübergehender Besserung des Allgemeinzustandes kam es in der 8. Krankheitswoche innerhalb von Stunden plötzlich zu einer Verschlechterung: das Kind zeigte sich sehr unruhig, wurde blaß, der Puls war kaum noch zu fühlen. Die Temperaturen waren dabei über 39°C angestiegen und das Kind verstarb. Die Obduktion wurde von den Eltern leider verweigert.

Epikrise: Bei dem 2¾ Jahre alten Kind handelte es sich um einen *Vorhofseptumdefekt*, bei dem es wiederholt zu Dekompensationserscheinungen gekommen war. Die Verlaufsbeobachtung zeigt von neurologischer Seite zunächst einen akut einsetzenden Zustand von Bewußtseinsverlust mit Krämpfen. Diesem folgt nach einem 3monatigen Intervall ohne besondere Vorerscheinungen eine Halbseitenlähmung mit motorischer Aphasie. Nach vorübergehender allgemeiner Besserung kommt es in einem akuten Kollapszustand zum Tod. Nachdem keine Obduktion erfolgen konnte, müssen wir versuchen, allein vom klinischen Standpunkt aus ein Urteil über die Art der hier vorliegenden neurologischen Komplikation abzugeben. Es spricht sehr vieles dafür, daß es sich in diesem Fall um eine Embolie bzw. um mehrere embolische Schübe gehandelt hat, wovon der 1. nur zu geringen Erscheinungen, der geschilderten kurzen Bewußtlosigkeit mit Krämpfen, führte. Die 2. Embolie hatte die Halbseitenlähmung zur Folge, während der 3. Schub dann tödlich verlief. Eine bakterielle Endokarditis als Ausgangspunkt halten wir für unwahrscheinlich. Sicherlich lag hier das Bild der sog. paradoxen Embolie vor, wobei wir uns vorstellen, daß es zunächst in dem vergrößerten rechten Vorhof zur Ausbildung von Thromben gekommen ist. Diese gelangten dann über den Vorhofseptumdefekt in den arteriellen Kreislauf und in das Gehirn. Begünstigt konnte dies dadurch werden, daß es — äußerlich sichtbar durch

das Auftreten einer Cyanose — zu einer Shuntumkehr durch Druckanstieg im rechten Vorhof infolge der Stauungsinsuffizienz gekommen war.

Fall 2. Harald Z. Der 7¾ Jahre alte Junge kam im Mai 1960 erstmals zu einer ambulanten Untersuchung. Seit dem Kleinkindesalter ist ein angeborener Herzfehler bekannt. Erscheinungen von Seiten des Herzens waren nie beobachtet worden. Die körperliche Entwicklung verlief normal. Im August 1959 erfolgte Aufnahme in ein auswärtiges Krankenhaus wegen Verdacht auf Lungenentzündung. Es bestanden Temperaturen um 38,5°C. Das Herz war gering linksverbreitert und zeigte eine Kugelform. Auskultatorisch war ein systolisches Geräusch über allen Ostien festzustellen. Leber und Milz waren vergrößert. Es wurde die Diagnose einer Endokarditis bei angeborenem Herzfehler gestellt. In der Blutkultur konnten vergrünende Streptokokken nachgewiesen werden. Im Verlauf des Klinikaufenthaltes kam es zum Auftreten einer spastischen Hemiparese rechts, als deren Ursache eine Hirnembolie angenommen wurde.

Unsere *Untersuchungen* ergaben ein lautes systolisches Geräusch links vom Sternum, mit Punctum maximum im 3. ICR, das nach dem Rücken fortgeleitet wird. Blutdruck an den Armen 100/70 mm Hg, die Femoralispulse sind gut zu tasten. Röntgenologisch zeigte das Herz normale Größe und Konfiguration bei normaler Lungenzeichnung. Im EKG ergaben sich bei einem Steiltyp keine pathologischen Veränderungen. Im Schallbild ließ sich ein holosystolisches hochfrequentes Geräusch darstellen, das kurz vor dem 2. Ton endete, die Diastole war frei.

Wir stellten auf Grund dieser Befunde die *Diagnose* eines *Ventrikelseptumdefektes*. Neben dem Herzfehler bestand eine spastische Lähmung des rechten Armes, der rechten Unterschenkelmuskulatur mit Spitzfußbildung sowie eine Facialisparese rechts vom zentralen Typ.

Epikrise: Es handelt sich in diesem Fall um ein Kind mit *angeborenem Herzfehler* und zwar um einen *Ventrikelseptumdefekt*. Als Komplikation war im letzten Jahr eine *bakterielle Endokarditis* aufgetreten, wobei kulturell im Blut Viridans-Streptokokken nachgewiesen werden konnten. Als Folge der Endokarditis war es zu einer *Hirnembolie* mit Entwicklung einer Hemiparese gekommen. — Zur Sicherung der Diagnose des Herzfehlers muß noch eine Herzkatheterisierung durchgeführt werden. Vor dieser Untersuchung werden wir bei dem Jungen noch über einige Monate eine hochdosierte Penicillinkur durchführen, da bei der noch relativ kurz zurückliegenden bakteriellen Herzerkrankung die Herzkatheterisierung mit einem gewissen Risiko verbunden ist.

2. Die cerebralen *Thrombosen* stehen an Häufigkeit hinter den Embolien zurück. Ihr klinisches Bild ist gekennzeichnet durch das Auftreten allgemeiner oder seitenbetonter Krampfanfälle mit gleichzeitigen meningealen Reizerscheinungen. Das Zustandekommen der Thrombosen beruht in erster Linie auf den veränderten Strömungsverhältnissen und einer bei cyanotischen Herzfehlern bestehenden Polyglobulie. Die Gefahr der Thrombenbildung bei cyanotischen Kindern wird vermehrt, wenn es bei heißem Wetter, bei Fieber oder bei Durchfällen zu stärkeren Wasserverlusten und damit zu einer weiteren Bluteindickung kommt. In diesen Fällen muß bei diesen Kindern für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Graser berichtet über einen 4 Monate alten Säugling mit einem schweren komplizierten Herzfehler, der unter akuten cerebralen Erscheinungen gestorben war. Bei der Lumbalpunktion war ein hämorrhagischer Liquor gefunden worden, weswegen man in Zusammenhang mit dem akuten cerebralen Bild zunächst an eine Leptomeningosis hämorrhagica gedacht hatte. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung ergab sich eine allgemeine cerebrale Venenthrombose bei gleichzeitiger Thrombose im Bereich der unteren Hohlvene. Die cerebrale Thrombenbildung wurde auf die stark beeinträchtigten Blutströmungsverhältnisse zurückgeführt.

Wir selbst haben ein ähnliches Krankheitsbild bei einem Kind mit einem angeborenen Herzfehler gesehen:

Fall 3. Werner W. Der 5½jährige Junge kam 1951 erstmals in die Klinik. Die *Anamnese* ergab, daß seit der Geburt eine Blausucht bestand. Im Alter von 1½ Jahren war im Anschluß an einen grippalen Infekt mit Fieber plötzlich eine Lähmung der rechten Körperhälfte aufgetreten. Ein Jahr später kam es zu Krämpfen, die als blitzartige Zuckungen im Bereich des Gesichtes, der Arm- und Beinmuskulatur geschildert wurden.

Bei der *Untersuchung* fand sich eine cyanotische Verfärbung des Gesichtes, der Finger und Zehen, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel; am Thorax ein Herzbuckel. Über dem Herzen war ein lautes, scharfklingendes systolisches Geräusch mit Punctum maximum im 3. ICR links vom Sternum zu hören, das nach dem Rücken fortgeleitet wurde. Die Femoralispulse waren beiderseits zu tasten. — Blutbild: Hämoglobin 98%, Erythrocyten 4,28 Mill., Leukocyten 13200, Differentialbild unauffällig. Röntgenologisch war das Herz von normaler Größe, die Spitze gerundet und angehoben; der Pulmonalbogen konkav, die Lungenzeichnung deutlich vermindert. Rechts oben war der Schatten der aufsteigenden Aorta randbildend.

Im EKG fanden sich die Zeichen einer Hypertrophie der rechten Kammer und ein P-dextrokardiale, als Ausdruck einer Überlastung des rechten Vorhofs. Die *Diagnose* lautete: *Fallotsche Tetralogie*. Es bestand außerdem eine *spastische Hemiplegie rechts* mit einer Beugekontraktur im rechten Ellenbogengelenk und Spitzfußbildung; die Reflexe waren auf der rechten Seite gesteigert, die Babinskizeichen positiv. Der Junge kam 7 Jahre später, im Jahr 1958, zu einer ambulanten Untersuchung. In der Zwischenzeit waren in Abständen von 4 Wochen generalisierte klonische Krampfanfälle aufgetreten. Das Kind stand deswegen in Behandlung eines Nervenarztes. Die durchgeführte EEG-Untersuchung ergab schwere Allgemeinveränderungen und den Verdacht auf einen Krampffocus im Bereich der rechten Hemisphäre. Das Kind war jetzt als imbezill anzusehen. Der Befund von Seiten des Herzens und der neurologische Befund waren unverändert.

Epikrise: Es handelte sich um ein Kind mit einer *Fallotschen Tetralogie*, bei dem es im Alter von 1½ Jahren zum Auftreten einer *cerebralen Komplikation mit Halbseitenlähmung*, in der Folge zu andauernden *Krampfanfällen* und schließlich zu Imbezillität gekommen war. Das akute Auftreten der cerebralen Störung im Rahmen eines grippalen Infektes mit Fieber spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für eine *Thrombose* der Hirngefäße. Diese ist durch die veränderten Strömungsverhältnisse bei Vorhandensein einer Polyglobulie zu erklären, wobei es durch das Fieber zu einer verstärkten Bluteindickung gekommen sein kann.

3. Der *Hirnabsceß* ist als Komplikation angeborener Herzfehler häufiger als bei anderen Krankheiten. Er wird besonders oft bei der Fallotschen

Tetralogie gefunden (Newton, Weber, Verney und Mitarbeiter, Gund, Dressler; Gluck, Hall u. Stevenson; Campbell; Broager u. Hertz). In der Pathogenese des Hirnabscesses ist der Rechts-Links-Shunt von erheblicher Bedeutung. Über diesen Weg können Bakterien, Eitererreger — es handelt sich dabei vorwiegend um Streptokokken, Staphylokokken und Colibakterien — aus der venösen Strombahn in den großen Kreislauf eingeschleppt werden und von da direkt in das Gehirn gelangen. Der Ausgangsherd läßt sich dabei nicht immer mit Sicherheit aufdecken. In Frage kommen auch anscheinend harmlose Infektionen der oberen Luftwege, der Tonsillen und Zahngranulome, die oft mit einer Bakteriämie verbunden sind, auch wenn sie nicht zu einem septischen Krankheitsbild führen. Für eine solche Ansiedlung der Bakterien im Gehirn mit nachfolgender Absceßbildung ist jedoch ein weiterer Faktor erforderlich. Implantationsversuche von Malinovski haben gezeigt, daß zur Entstehung einer Infektion im Gehirn dessen thrombotische oder anoxämische Schädigung Voraussetzung ist. Eine Bakterieneinschleppung führt also nur in einem bereits geschädigten Hirn zu einem Absceß. Diese schädigenden Faktoren sind eben gerade bei den mit Cyanose einhergehenden Herzfehlern vorhanden: einmal die Polyglobulie, die durch die erhöhte Blutviscosität zur lokalen Thrombosebildung disponiert und andererseits die Hypoxämie, die zu einer Schädigung der Gefäßwände führen kann. Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß die bakterielle Endokarditis nicht zu den Entstehungsbedingungen für einen Hirnabsceß gehört. Die Abscesse treten in der Regel solitär auf, beide Hemisphären werden in gleicher Häufigkeit befallen. In den nicht behandelten Fällen erfolgt der Tod durch Einbruch des Abscesses in das Ventrikelsystem.

Während die Erkennung einer cerebralen Embolie infolge ihres plötzlichen Auftretens und ihrer charakteristischen Symptomatik meist keine Schwierigkeiten bereitet, liegen die Verhältnisse beim Hirnabsceß in diagnostischer Hinsicht schwieriger. Das erste und häufigste Symptom sind anhaltende Kopfschmerzen oder Benommenheit. Erst an zweiter Stelle folgen Übelkeit und Schwindelgefühl. Fieber besteht in etwa der Hälfte der beschriebenen Fälle. Je nach dem Sitz des Abscesses können sich schon sehr frühzeitig neurologische Ausfallserscheinungen manifestieren. Ein selten fehlendes Zeichen ist ein Ödem der Papillen, worauf Köttgen besonders hingewiesen hat. Meningitische Zeichen treten erst auf, wenn der Absceß Verbindung zum Liquorsystem bekommen hat; erst dann sind auch Liquorveränderungen zu erwarten. Für die frühzeitige Erkennung ist das EEG eine wertvolle Hilfe, das Veränderungen im Bereich der erkrankten Hirngebiete aufweist (Dietel). Der Hirnabsceß tritt selten in den ersten Lebensjahren auf. Unter 67 Patienten war keiner unter 3 Jahre alt, 6 Kinder waren 3—5jährig.

Entscheidend für die erfolgreiche Behandlung eines Hirnabscesses ist seine rechtzeitige Erkennung. Unter den Behandlungsmethoden steht die Operation durch den Neurochirurgen an erster Stelle, verbunden mit einer ausreichenden antibiotischen Medikation. Die Prophylaxe muß sich bei allen Patienten mit cyanotischen Herzfehlern mit der Sanierung der möglichen Infektionsquellen, z. B. der Zähne und Tonsillen, befassen. Alle Infektionen müssen rechtzeitig und intensiv antibiotisch behandelt werden. Nur so kann ein wesentlicher Faktor für die Entstehung dieser schweren cerebralen Komplikation ausgeschaltet werden.

4. Als weitere Ursache für das Auftreten neurologischer Störungen ist schließlich noch die *Hypoxämie* zu nennen, auf deren Bedeutung vor allem Bodechtel und Scholz hingewiesen haben. Die bei den angeborenen Herzfehlern vorhandene Cyanose ist eine Mischungscyanose, bedingt durch einen Rechts-Links-Shunt. Es besteht durch Zumischung venösen Blutes zu dem aus der Lunge kommenden Blut eine Erniedrigung von Sauerstoffsättigung und Sauerstoffdruck. Neben der arteriellen Sauerstoffuntersättigung findet sich im Venenblut ebenfalls eine starke Untersättigung mit Erniedrigung des Sauerstoffdruckes. Dagegen ist die Sauerstoffkapazität des Blutes bei der Mischungscyanose durch die kompensatorische Polyglobulie gesteigert. Diese führt ihrerseits aber zu einer erhöhten Blutviscosität. Untersuchungen über den cerebralen Kreislauf bei cyanotischen angeborenen Herzfehlern haben gezeigt, daß die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes unter Ruhebedingungen ausreichend ist. Die Hirndurchblutung liegt trotz Polyglobulie und vermehrter Blutviscosität im normalen Bereich oder ist sogar leicht erhöht. Das ist durch eine Weitstellung der Hirngefäße zu erklären, die bis zu den Capillaren reicht (Bodechtel, Meesen). Dadurch wird einerseits der hemmende Einfluß der hohen Blutviscosität kompensiert, andererseits die Strömungsgeschwindigkeit aber verlangsamt und damit das Auftreten von Thromben begünstigt. Am Augenhintergrund und im Angiogramm sieht man die starke Erweiterung der Gefäße als Charakteristikum der angeborenen Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt.

Wir haben es also mit zwei Kompensationsmechanismen zu tun: einmal der Polyglobulie, die das arterielle Sauerstoffdefizit ausgleichen soll, und zum zweiten der Weitstellung der Hirngefäße, die trotz der erhöhten Blutviscosität eine normale Hirndurchblutung zur Folge hat. Störungen dieser Kompensationsvorgänge und damit das Auftreten von manifesten hypoxämischen Zuständen können entstehen, wenn die notwendige Polyglobulie fehlt. Ein Hämoglobinwert von 100% sollte nicht unterschritten werden. Bei cyanotischen Kindern, die bei der Blutuntersuchung beispielsweise ein Hämoglobin von etwa 70—80% aufweisen, muß man mit hypoxämischen Anfällen rechnen. In zweiter Linie können körperliche Belastungen mit Veränderungen der Blutverteilung und Vermehrung des

Sauerstoffverbrauches in anderen Stromgebieten zu einer cerebralen Ischämie und damit zu einer Hypoxämie führen.

Es ist wichtig, das *klinische Bild* solcher *hypoxämischer Anfälle* zu erkennen: von den Eltern wird uns meistens von „Herzanfällen" solcher Kinder berichtet. Es kommt zu Bewußtseinsverlust unter Auftreten von motorischen Entäußerungen in Form von Verkrampfungen der Hände oder tonischer Streckhaltung der Extremitäten. Diese Anfälle können Minuten bis Stunden dauern und sind in der Regel von verstärkter Cyanose begleitet. Bei manchen Kindern kann es zu tonisch-klonischen, seitenbetonten Anfällen kommen, als deren Folge manifeste Hemiplegien als Dauerzustände zurückbleiben können (Bodechtel). Wenn man als Ursache solcher Anfälle im Blutbild das Fehlen einer Polyglobulie festgestellt hat, muß man bei den Kindern kleine Bluttransfusionen durchführen, bis der Hämoglobinwert auf etwa 100% angestiegen ist. In diesem Bereich kann die Sauerstoffversorgung des Gehirns als ausreichend angesehen werden, andererseits ist die Gefahr der Entstehung einer Thrombose relativ gering. Im Folgenden werden noch einige klinische Beobachtungen über das Auftreten von hypoxämischen Zuständen bei Kindern mit cyanotischen Herzfehlern zur Illustrierung dargestellt:

Fall 4. Gunfried F. *Anamnese:* Bei dem 4jährigen Jungen war bereits im Säuglingsalter eine blaue Verfärbung der Lippen und Fingerspitzen aufgefallen und vom Hausarzt bei der Untersuchung ein Herzfehler festgestellt worden. Im Juni 1957, im Alter von 1¼ Jahren, war das Kind zuhause mit Husten, Fieber und Durchfällen erkrankt und wurde deshalb in die Klinik eingewiesen. Während der 1. Woche des Klinikaufenthaltes waren die Temperaturen noch bis 38° C erhöht. Als Ursache fand sich eine Bronchitis. Am Herzen war auskultatorisch ein kurzes, scharfes systolisches Geräusch, am lautesten im 3. ICR. links parasternal festzustellen, das auch am Rücken zu hören war. Es bestand eine Cyanose im Bereich des Gesichtes und der Fingerspitzen, mit Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern. Röntgenologisch war das Herz nicht vergrößert, die Spitze abgehoben, der Pulmonalbogen konkav. Die Lungenfelder waren hell. Im EKG fanden sich die Zeichen einer Hypertrophie der rechten Kammer mit P-dextrokardiale. Im Schallbild kam ein hochfrequentes, holosystolisches Geräusch mit Amplitudenmaximum in der ersten Systolenhälfte zur Darstellung.

Auf Grund dieser Befunde wurde die *Diagnose* einer *Fallotschen Tetralogie* gestellt. Auffallend war das Blutbild mit einem Hämoglobinwert von 73% bei einer Erythrocytenzahl von 4,88 Mill.

Während des Klinikaufenthaltes traten wiederholt Zustände von stärkerer Cyanose mit Unruhe und Atemnot auf. Diese Anfälle traten beim Trinken, aber auch nachts aus dem Schlaf heraus auf, besonders häufig an heißen Tagen. Das Kind wurde nach Abheilen der Bronchitis von der Mutter am 12. 7. 1957 auf eigene Verantwortung nach Hause genommen. Einen Tag später wurde daheim eine Lähmung des linken Armes und Beines beobachtet. Das Kind habe mit dem linken Fuß „gezittert". Mit der Verdachtsdiagnose Poliomyelitis wurde das Kind erneut eingewiesen. Bei der Untersuchung fand sich eine Lähmung des linken Armes und Beines. Die Patellarsehnenreflexe links waren gesteigert mit Spontanklonus des linken Fußes, außerdem bestand eine geringe Facialisparese links. Meningitische Zeichen waren nicht vorhanden, die Temperaturen nicht erhöht. Das Kind war bei klarem

Bewußtsein. Die Lumbalpunktion ergab einen normalen Liquorbefund, so daß eine Poliomyelitis auszuschließen war. Mit Ausnahme einer etwas verstärkten cyanotischen Verfärbung waren die Befunde von Seiten des Herzens unverändert. Der Hämoglobinwert betrug 78%, Erythrocyten 4,12 Mill. Im weiteren Verlauf konnte eine Rückbildung der Facialisparese beobachtet werden, dagegen blieb die Lähmung des linken Armes und Beines unverändert. Die Reflexe waren gesteigert. Nach 17 Tagen Klinikaufenthalt wurde das Kind auf Wunsch der Mutter wieder nach Hause entlassen. Wir haben den Kleinen im Februar 1960, im Alter von 4 Jahren, anläßlich einer ambulanten Untersuchung wiedergesehen. Es bestand noch eine Lähmung des linken Unterarmes und Unterschenkels mit Spitzfußkontraktur. Die Achillessehnenreflexe waren links bis zum Klonus gesteigert. Die Untersuchung des Herzens einschließlich Röntgenbild und EKG ergaben keine neuen Anhaltspunkte. Der Hämoglobinwert lag diesmal bei 71%, der Hämatokritwert war mit 52% leicht erhöht. Das Kind sollte stationär aufgenommen werden, damit durch Bluttransfusionen der Hämoglobinwert erhöht werden konnte. Es gelang jedoch nicht, die Mutter von dieser Notwendigkeit zu überzeugen.

Abb. 1. Fall 4 im Alter von 4 Jahren

Abb. 1 zeigt das Kind im Alter von 4 Jahren. Die Lähmungen der linken Körperseite, insbesondere die Spitzfußstellung sind zu erkennen.

Epikrise. Bei dem 4jährigen Kind wurde auf Grund der Untersuchungsergebnisse die Diagnose *Fallotsche Tetralogie* gestellt. Im Alter von 1¼ Jahren waren im Verlauf eines Klinikaufenthaltes anfallsweise Zustände von stärkerer Cyanose, Unruhe und Atemnot beobachtet worden. Nachdem der Hämoglobinwert bei Vorliegen eines cyanotischen Herzfehlers mit einem Wert von 70% weit unter dem Normalen lag, handelte es sich hier um typische *hypoxämische Anfälle.* Das akute Auftreten einer Halbseitenlähmung muß in diesem Fall ursächlich ebenfalls auf eine hypoxämische Schädigung des Zentralnervensystems zurückgeführt werden. Gegen die Annahme eines Hirnabscesses als ursächlichen Faktor der cerebralen Komplikation sprechen das Fehlen der dafür typischen Symptome und das Alter des Kindes. Wie bereits erwähnt, tritt der Hirnabsceß bei Herzfehlern fast nie vor dem 3. Lebensjahr in Erscheinung.

Weitere 3 *Beobachtungen* konnten wir bei Kindern im Alter von 8 Monaten, 1½ und 1¾ Jahren an der Universitäts-Kinderklinik Bern machen[1]. Bei allen 3 Kindern lag als Herzfehler eine *Fallotsche Tetralogie* vor, die durch die Herz-

[1] Für die Erlaubnis, darüber berichten zu dürfen, möchten wir Herrn Prof. Dr. Rossi, dem Direktor der Klinik, verbindlichst danken.

katheterisierung geklärt war. Die Hämoglobinwerte lagen bei den cyanotischen Kindern zwischen 66 und 95%. Dabei war es zum Auftreten von *hypoxämischen Anfällen* gekommen: die Kinder wurden plötzlich unruhig, atmeten schwer, sie wurden dabei stärker cyanotisch und für Sekunden bewußtlos. Anschließend an den Anfall trat an Stelle der Cyanose eine Blässe des Gesichts auf, die Kinder wirkten müde und erschöpft, und schliefen für längere Zeit ein. Nachdem die Ursache dieser Zustände geklärt war, wurden mehrere kleine Transfusionen gegeben, bis der Hb-Wert auf mindestens 100% angestiegen war. Danach hörten die Anfälle schlagartig auf.

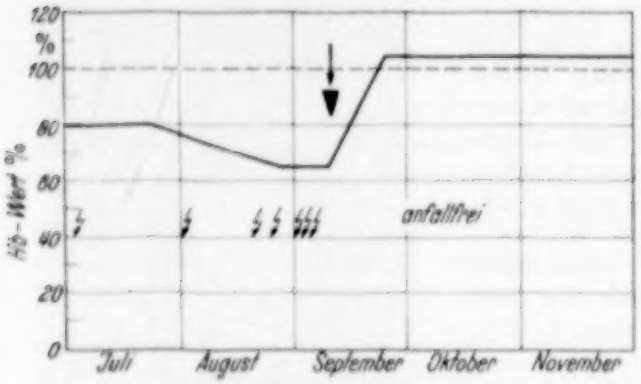


Abb. 2. Beziehungen zwischen der Höhe des Hb-Wertes und dem Auftreten von hypoxämischen Anfällen bei einem 1½jährigen Kind mit Fallotscher Tetralogie. ϟ Anfälle, ▼ Bluttransfusion. — Hb-Wert in Prozent

In der Abb. 2 sind die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der hypoxämischen Anfälle und dem erniedrigten Hämoglobinwert graphisch dargestellt. Es wird gezeigt, daß mit dem Anstieg des Hämoglobins auf 100% und darüber keine Anfälle mehr zu beobachten sind. Es handelt sich um ein 1½jähriges Kind mit Fallotscher Tetralogie. Therapeutisch wurden insgesamt 10 Bluttransfusionen zu je 40 cm³ gegeben.

Unter den angeborenen Herzfehlern *ohne* Cyanose kann es bei Aortenstenosen in manchen Fällen zu cerebralen Erscheinungen kommen. Diese verlaufen klinisch in Form kurzer Bewußtseinsstörungen, selten treten epileptiforme Anfälle auf. Die Ursache dieser Störungen beruht in einer Verminderung der cerebralen Zirkulation und der Sauerstoffversorgung des Gehirns. Bei der Aortenisthmusstenose kann die Hypertonie der oberen Körperhälfte schon frühzeitig zur hypertonischen Arterio- und Arteriolosklerose führen, die schon im jugendlichen Alter mit einer Massenblutung im Gehirn enden kann.

Zusammenfassung

Nach den Berichten aus der Literatur und eigenen Beobachtungen läßt sich feststellen, daß cerebrale Komplikationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern in den verschiedenen Stadien der Entwicklung auftreten können. Bei den Herzfehlern ohne Cyanose ist es vor allem die bakterielle Endokarditis, die den Ausgangspunkt für eine Hirnembolie bilden kann. Bei einer Vergrößerung der rechten Herzteile, insbesondere des rechten Vorhofs, kann es infolge der veränderten Strömungsverhältnisse zur Ausbildung von Thromben kommen, die dann bei einem Scheidewanddefekt in das linke Herz übertreten und als Embolie in den Hirnkreislauf verschleppt werden können. Begünstigt wird dieser Vorgang durch das Auftreten einer Drucksteigerung im rechten Herzen, die zur

Umkehrung des vorhandenen Links-Rechts-Shunt in einen Rechts-Links-Shunt führen kann.

Am meisten sind jedoch Kinder mit einem cyanotischen Herzfehler den Gefahren und Folgen einer neurologischen Komplikation ausgesetzt. Als Ausgleich für die Verminderung der Sauerstoffsättigung des Blutes bei Vorliegen einer Mischungscyanose entwickelt sich eine Polyglobulie mit einer Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen und einer Erhöhung des Hämoglobins. Fehlt diese Polyglobulie, kommt es zu hypoxämischen Störungen. In den Fällen, in denen sie vorhanden ist und durch das Hinzutreten von anderen Faktoren, wie Flüssigkeitsverlusten durch Fieber und Hitze, verstärkt wird, kann eine cerebrale Thrombose mit ihren Folgen entstehen.

Wir sehen daraus, daß die ursächlichen Faktoren für die Entstehung dieser Störungen eng miteinander verkettet sind. Unsere therapeutischen Möglichkeiten sind deshalb relativ eng begrenzt: bei Auftreten von hypoxämischen Anfällen müssen wir Bluttransfusionen durchführen. Andererseits kann die damit wieder hergestellte kompensatorische Polyglobulie unter bestimmten Umständen Ursache einer Thrombose werden. Es muß deshalb eine möglichst frühzeitige Diagnostik der angeborenen Herzfehler gefordert werden. Durch eine laufende Beobachtung, verbunden mit entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen kann es gelingen, einen großen Teil der geschilderten Komplikationen zu verhindern. Diese Betreuung muß sich auf die Zeit bis zum günstigsten Operationstermin erstrecken.

Literatur

Abott, M. E.: Congenital Heart Disease. In: Osler modern Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger **4**, 612 (1927).

Bernsmeier, A., H. Blömer u. W. Schimmler: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **21**, 365 (1955).

Bodechtel, G.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **19**, 109 (1953).
— Z. Neurol. **140**, 657 (1932).

Bret, J., et C. Kohler: Pédiatrie **11**, 59—68 (1956).

Broager, B., u. H. Hertz: Acta. med. scand. **142**, Suppl. 266—293 (1952).

Campbell, M.: Lancet **1957/I**, 111—115.

Cohen, J., P. S. Bergmann and L. Malis: J. Neurosurg. **8**, 225 (1951).

Cutler, J. G., P. A. Ongley, H. Schwachman, M. F. Masell and A. S. Nadas: Pediatrics **22**, 706—714 (1958).

Dietel, K.: Mschr. Kinderheilk. **106**, 353 (1958).

Dressler, F.: Berl. Med. **1959**, 15—20.

Friedberg, Ch. K.: Erkrankungen des Herzens. Stuttgart: Thieme 1957.

Gates, E. M., H. M. Rogers and J. E. Edwards: Proc. Mayo Clin. **22**, 401 (1947).

Gelfmann, R., and A. S. Levine: Amer. J. med. Sci. **204**, 324 (1943).

Gluck, R., J. W. Hall and L. D. Stevenson: Pediatrics **9**, 192 (1952).

Gottstein, U., A. Bernsmeier u. H. Blömer: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **23**, 290—296 (1957).

Graser, F.: Z. Kinderheilk. **70**, 142 (1952).

Gror, M., u. E. Rossi: Helv. paediat. Acta **4**, 189 (1949).

Gund, A.: Wien. klin. Wschr. **1957**, 266.
Hanna, R.: Amer. J. Dis. Child. **62**, 555 (1941).
Jordan, R. A., Ch. H. Cheifly and J. E. Edwards: Circulation **3**, 303 (1951).
Jouve, A. X.: Paris: Masson et Cie 1936.
Köttgen, U.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 521 (1953).
Leroy, D., M. Beltan et J. Robin: Sem. Hôp. Paris **31**, 3574 (1955).
Malinovski, H.: Zit. n. A. Gund.
Mannheimer, E.: Morbus caeruleus. Basel: Karger 1949.
Maronde, R. F.: Ann. intern. Med. **33**, 602 (1952).
Meesen, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **279**, 474 (1954).
— u. O. Stochdorph: Internat. Neuropath.-Kongreß, Rom, 1952.
Meyne, N. G.: Ned. T. Geneesk. **1956**, 3242—3250.
Nekhorocheff, L.: Rev. neurol. **93**, 451 (1955).
Newton, E. J.: Quart. J. Med. **25**, 201—220 (1956).
Pollter, J.: Virchows Arch. path. Anat. **329**, 73 (1956).
Popper, L.: Wien. Z. inn. Med. **30**, 1 (1949).
Rossi, E., M. Grob u. M. Bettex: Helv. paediat. Acta Beiheft zu **5**, 4, 49 (1950).
Sancetta, S. M., and H. A. Zimmermann: Circulation **1**, 593 (1950).
Scholz, W.: Z. Neurol. **171**, 426 (1941).
Shev, E., and S. J. Robinson: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 253—258 (1958).
Tardio-Torio, E.: Arch. Pediat. (Barcelona) **8**, 303—317 (1957).
Taussig, H. B.: Congen. Malformat. of the Heart. New York: The Commonwealth Fund. 1947.
Tyler, H. R., and D. B. Clark: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **77**, 17—22 (1957); **77**, 483—489 (1957).
Verney, R. N., R. Francois, M. Bethenod, A. Nicolas et L. Mansuy: Pédiatrie **14**, 438—442 (1959).
Weber, G.: Schweiz. med. Wschr. **1957**, 159—163.
Wishingrad, L., I. M. Rosenthal and J. P. Cascino: J. Amer. med. Ass. **164**, 1465—1466 (1957).

Dr. H. Gutheil, Erlangen, Loschgestraße 15,
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 609—616 (1960)

Aus der Kinderklinik und dem Hygiene-Institut der Medizinischen Fakultät der Karls-Universität Plzeň und dem Kinderspital in Klatovy

Über Versuche zur Normalisierung einer gestörten Darmflora beim Säugling

I. Mitteilung: Implantation von Stämmen lebender E. coli

Von

ANTONÍN VLČEK und JAROSLAV KNEIFL

(Eingegangen am 10. Oktober 1960)

Seit den Zeiten METSCHNIKOFFS und NISSLES sind mehrfach Versuche wiederholt worden, die Darmflora zu verbessern und zu stabilisieren. Man hoffte, dieses Ziel entweder diätetisch oder mit einer künstlichen Darmbesiedelung, und zwar mit Colibakterien bzw. Lactobacillen zu erreichen. Dabei sprach man diesen Bakterien eine wesentliche Funktion unter den Darmbakterien zu. Da bis heute die Bedeutung der Darmflora noch keineswegs völlig aufgehellt ist, fehlen auch noch Kriterien zur Beurteilung einer solchen Bedeutung. Wir können nur aus dem zeitlichen Auftreten der Befunde und in etwa auch nach dem quantitativen Vorkommen der einzelnen Darmmikroben schließen, welche Mikroben als normale Repräsentanten der Darmflora gelten und so möglicherweise auch innerhalb der Funktionen der Darmflora eine Rolle spielen dürften. Im Vordergrund des Interesses standen unter diesem Aspekt und stehen bis heute die E. coli und die Lactobacillen, sowohl bifidus als auch acidophilus.

Die ganze Frage ist nicht nur wegen der steigenden Zahl der (oral verabfolgten) Chemotherapeutica und Antibiotica aktuell, sondern ebenso wichtig, weil durch die genannten Mittel auch bestimmte enzymatische Reaktionsabläufe im Darm gestört werden. Wir legen deshalb hier unsere klinisch-bakteriologische Studie vor, die auf bereits früher gewonnenen, aber bisher noch nicht publizierten Ergebnissen beruht — im Rahmen noch nicht abgeschlossener ausgedehnter experimenteller Arbeit.

Die theoretische Grundlage zur vorliegenden Studie bildeten frühere eigene Arbeiten, insbesondere der von uns eingeführte Coli-Proteus-Index (CPI). Der häufige Befund von Proteus mirab. im Stuhl darmkranker Säuglinge sowie der Nachweis *schlecht antagonistisch* wirkender E. coli-Stämme hatten uns zu folgender *Arbeitshypothese* geführt: Mit der Zufuhr eines *antagonistisch stark* wirkenden E. coli-Stammes wollten wir nicht nur den *mikrobiologischen Aspekt* günstig beeinflussen, vielmehr auch klinisch besonders diejenigen *enteralen Störungen bessern*, deren Ursache primär mit den Vorgängen im Darmvolumen zusammenhängt.

Zur Applikation lebender Colikulturen entschlossen, haben wir insgesamt 34 Coli-Stämme (Chiffre I—XXXIV) von gesunden Kindern und Erwachsenen isoliert.

Als Kriterien für die physiologische Wirksamkeit der Colibakterien sind in der Literatur folgende angegeben: 1. einwandfreie serologische Beschaffenheit, 2. deutlicher Fuchsinglanz auf Endo-Agar, 3. die gegenseitige Toleranz bzw. Symbiose zwischen Colibakterien und Bifidus, 4. Sensibilität gegenüber Antibiotika, 5. Nissel-Index, — bei uns: CPI.

Auf Grund dieser Kriterien konnten wir einen von einem gesunden Säugling gewonnenen Stamm (Z XIV) als den besten bezeichnen. Der Stamm, dessen serologische Eigenschaften liebenswürdigerweise Herr Dr. Kaufmann im Seruminstitut in Kopenhagen überprüft hat, gehört nach dieser Überprüfung zu keinen bisher bekannten serologischen DC-Typen, zeigt eine typische OB-Agglutination mit dem nach der Methode von Dr. Kaufmann hergestellten Serum, wirkt ganz klar antagonistisch gegen Proteus mirab., spaltet nicht Saccharose, hat eine ursprünglich vorhandene hämolytische Eigenschaft ganz durch die Passagen verloren, ist sehr empfindlich gegenüber Streptomycin und verhindert in vitro nicht die Vermehrung der Acidophilusflora.

Unsere Colivaccine haben wir aus einer 16—24stündigen Kultur, mit physiologischer Kochsalzlösung vom Agar abgeschwemmt, gewonnen. Bevor wir die Vaccine Säuglingen gaben, haben wir sie zunächst erwachsenen Freiwilligen und später erwachsenen Patienten zu therapeutischem Zwecke verabreicht. Zur Sicherung wurde dann noch die Vaccine zum erstenmal rectal einem Säugling, der an einer Encephalitis litt, appliziert und per os einem Säugling mit M. Langdon Down. Eine weitere Vorsichtsmaßnahme war schließlich, daß wir in der Regel die Vaccine nicht an Säuglinge im 1. Trimenon verabfolgt haben — wegen der in der Literatur angegebenen erhöhten Permeabilität der Darmwand. In den wenigen Ausnahmen, in denen auch jüngste Säuglinge mit Vaccine versorgt wurden, ist dies stets ohne irgendwelche Zwischenfälle vertragen worden.

Anwendung: Die Zahl der E. coli betrug ca. 1—10 Milliarden pro ml. Davon haben wir 5—15 ml *rectal* gegeben. Sehr bald jedoch gingen wir zur wirksameren Applikation, nämlich per os, über. Dazu wurde eine Nasensonde gelegt, dann der Mageninhalt mit Magnesiumoxyd neutralisiert und auf p_H 8 gebracht. Anschließend gaben wir 2—5 ml Vaccine in isotonischer Kochsalz-Lactoselösung. Gewöhnlich wurde die Vaccine ein einziges Mal, und zwar ½ Std vor der Mittagsmahlzeit verabfolgt. Nur in einzelnen Fällen haben wir die Gabe 1- oder 2mal wiederholt. Stets wurde die Zufuhr der Vaccine gut vertragen — ohne alle gastrointestinalen Symptome oder andere Nebenwirkungen. Vor der Gabe der Vaccine und mindestens 1mal, gewöhnlich 2—5mal nach der Applikation haben wir den Stuhl bakteriologisch untersucht.

Unsere Beobachtungen: Insgesamt haben wir an 199 Säuglinge die Vaccine aus lebenden E. coli verabreicht. Die Säuglinge waren überwiegend im Alter von 3—9 Monaten. Es handelte sich um Fälle, welche wir als Dyspepsia simplex (35%), Enterocolitis acuta (48%), Dyspepsia toxica (27%) mit und ohne parenterale Komplikationen eingeteilt haben. In der Gruppe Dyspepsia toxica wurde die Vaccine in Mehrzahl der Fälle erst in der Phase der Realimentation verabreicht. Alle diese Säuglinge hatten per os keine Antibiotica oder Chemotherapeutica bekommen, waren nur, wie üblich, allgemein (mit Infusionen, Transfusionen) behandelt worden. Dem klinischen Verlauf entsprechend, wie er nach der Gabe der Vaccine zu beobachten war, teilten wir sämtliche Fälle in 4 Gruppen ein:

1. Fälle mit gutem, schnellem und andauerndem Erfolg.
2. Solche mit gutem, langsam eintretendem und dauerndem Erfolg.
3. Solche mit gutem, schnell eintretendem, aber auch vorübergehendem Erfolg.
4. Solche ohne günstigen Erfolg.

Dabei benutzen wir zur Beurteilung des Effektes folgende Kriterien: Die Verbesserung des Allgemeinzustandes, die Besserung der Stühle, die Gewichtszunahme und die Appetitsteigerung.

Tabelle 1. *Der Erfolg der Vaccinegabe nach 4 Verlaufskategorien (s. Text). Gesamtübersicht*

	I %	I—II %	II %	II—III %	III %	IV %
Enterale Störungen ohne parenteralem Infekt	66	50	42	63	33	33
Enterale Störungen mit parenteralem Infekt	27	50	50	37	67	62
Kranke Säuglinge ohne enterale Störung	6	—	8	—	—	5
Gesunde Säuglinge (Kontrollfälle)	1	—	—	—	—	—

Zur Gruppe 1 waren 92 Fälle, zur Gruppe 2 40 Fälle, zur Gruppe 3 12 Fälle, zur Gruppe 4 39 Fälle zu zählen. Je 8 Fälle waren etwa zwischen den Gruppen 1 und 2 sowie den Gruppen 2 und 3 einzuordnen. Innerhalb dieser Verlaufskategorien

Tabelle 2. *Der Erfolg der Vaccinegabe nach 4 Verlaufskategorien (s. Text). Aufteilung nach Grundkrankheiten*

	I %	I—II %	II %	II—III %	III %	IV %
Otogene Komplikationen	13	50	32,5	37,5	58	33
Otogene und weitere Komplikationen	—	—	5	—	—	10
Enterale Störungen mit Infektion der Luftwege	14	—	2,5	—	—	2
Andere parenterale Komplikationen	—	—	5	—	9	10
Angeborene Mißbildungen	—	—	5	—	—	2
Kranke Säuglinge ohne enterale Störungen	6	—	8	—	—	5
Gesunde Säuglinge	1	—	—	—	—	—

(Gruppe 1—4) haben wir das Krankengut aufgeschlüsselt und zwar nach Vorhandensein oder Fehlen von parenteralen Störungen (Tabelle 1) bzw. nach den Grundkrankheiten (Tabelle 2) und innerhalb jeder Kategorie die *prozentuale* Verteilung berechnet.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß bei Vorhandensein eines parenteralen Infektes ein ungünstiger Verlauf nach der Vaccinegabe häufiger ist als

ohne Vorhandensein eines solchen parenteralen Infekts. In unserem Untersuchungsmaterial überwogen als parenterale Komplikationen damals die otogenen, mit Ausnahme der 1. Gruppe, wo wir vor allem Infekte der oberen Luftwege beobachteten. Ein ungünstiger Verlauf nach der Vaccinegabe war also um so eher zu registrieren, je häufiger ein parenteraler Infekt ablief, und um so eher, wenn es sich um eine Otitis als wenn es sich um einen Infekt der oberen Luftwege handelte. Auch die anderen parenteralen Komplikationen — insbesondere Pyodermien — schienen übrigens einen ähnlichen Effekt wie die Otitis zu haben.

Mikrobiologische Befunde

Neben dem klinischen Bild diente der mikrobiologische Befund als Grundlage der Vaccinetherapie. Tabelle 3 gibt die Häufigkeit von Prot. mirab. neben den CPI-Daten wieder. In Tabelle 3 sehen wir in der 1. senkrechten Spalte Befunde mit sehr gutem, in der 2. mit gutem und in der 3. mit schlechtem CPI. Die 4. Spalte zeigt dieselben mit wenig Proteusbakterien, die 5. dann mit viel Proteusbakterien, also den schlechtesten Befund. In der 6. Spalte sind die anderen Mikroben, Proteus morgani, Pseudomonas aeruginosa und andere, wie wir sie neben E. coli fanden. Aus der Tabelle 3 ist zu ersehen, daß ein guter CPI von der 1. bis zur 4. klinischen Verlaufsgruppe seltener wird, auch daß ein stärkerer Proteusbefall von der 1. bis zur 4. Gruppe häufiger wird. Der Proteusbefund

Tabelle 3. *Bakteriologische Befunde vor der Vaccinegabe: CPI sowie Frequenz von Proteus und andere Mikroorganismen*

	1 CPI 1—3 %	2 CPI 4—6 %	3 CPI 7 %	4 Proteus mir. + %	5 Proteus mir. + + %	6 Andere fak. path. Mikrob. %	Unbestimmt %
I	28	24	9	11	26	2	—
I—II	13	—	12	12	63	—	—
II	13	25	—	25	35	2	—
II—III	27	13	—	50	—	—	—
III	8	25	—	25	34	—	8
IV	7	10	17	23	38	5	—

überhaupt und besonders die quantitative Vermehrung kann nicht normal sein; bei den gesunden Kindern trat er nur in geringem Maße auf.

Aus Tabelle 4 ersieht man, daß sich das mikrobiologische Bild um so seltener besserte, je mehr wir von der 1. zur 4. klinischen Verlaufsgruppe kommen, daß es in allen Verlaufsgruppen etwa gleich häufig Fälle mit unverändertem bakteriologischen Befund gab und daß schließlich die

Verschlechterung der Darmflora bei klinisch schlechtem Verlauf (Gruppe 4) öfter zu beobachten war als bei einem guten Verlauf.

Wir meinen, daß die Verschlechterung des mikrobiologischen Bildes nicht durch die Applikation der Coli-Vaccine verursacht wurde, sondern durch den fortschreitenden Verlauf der Erkrankung, der durch die Vaccine nicht verhindert werden konnte.

Tabelle 4. *Bakteriologische Befunde nach der Vaccinegabe: Besserung bzw. Verschlechterung der Stuhlflora (beurteilt nach CPI und Vorkommen von Proteus und anderen Mikroorganismen)*

	Stuhlflora		
	gebessert %	unverändert %	verschlechtert %
I	46	40	14
I—II	50	38	12
II	37,5	37,5	25
II—III	12,5	12,5	75
III	17	33	50
IV	26	43	31

In Tabelle 5 sollen noch einmal diejenigen Fälle betrachtet werden, bei denen es zur Verschlechterung der mikrobiologischen Befunde kam. Es handelte sich hier meistens um Fälle, deren Verlauf durch die schwere Grundkrankheit oder durch eben solche Komplikationen bestimmt war, bei denen die Coli-Vaccine nicht die einzige und kausale Therapie darstellt.

Bei einigen verabreichten Stämmen war der exakte Nachweis im Stuhl sehr schwierig. In Tabelle 6 haben wir darum nur diejenigen Fälle ver-

Tabelle 5. *Analyse der Fälle, bei denen es zur Verschlechterung der Stuhlflora kam*

	I	I—II	II	II—III	III	IV
Otogene Komplikationen	2	1	5	2	2	5
Infekte der oberen Luftwege	3	—	—	—	—	2
Furunkulose	—	—	1	—	—	1
Lues	—	—	1	—	—	—
Enterotoxikose	2	—	1	—	—	2
Enterocolitis	4	—	—	2	—	1
Dyspepsia simplex + Dystrophia	—	—	—	1	1	—
Dyspepsia simplex	2	—	2	1	—	—
Insgesamt verschlechtertes Bild	13	1	10	6	3	11

wertet, bei denen der Stamm Z XIV gegeben worden war, den wir nach dessen typischen Eigenschaften ganz genau identifizieren konnten. In

dieser Tabelle sind nur die Gruppen 1, 2 und 4 verwertbar, bei denen allergrößtenteils der Stamm Z XIV verabreicht wurde. Wir sehen, daß in der 1. Gruppe der Nachweis 33mal (von 50) gelang, d. h. in 66% der Fälle, in der 2. Gruppe 9mal von 13 Gaben (= rund 70%), in der

Tabelle 6. *Die Beziehung zwischen dem Nachweis von E. coli Z XIV im Stuhl nach der Vaccinegabe einerseits und dem klinischen Zustand anderseits*

Zustand der Mikroflora	gebessert	unverändert	verschlechtert	gebessert	unverändert	verschlechtert	gebessert	unverändert	verschlechtert	gebessert	unverändert	verschlechtert	gebessert	unverändert	verschlechtert	gebessert	unverändert	verschlechtert
Z XIV im Stuhl nachgewiesen	22	9	2	3	—	—	4	1	4	1	—	—	1	2	2	7	4	3
Z XIV nicht nachgewiesen	1	14	2	1	—	—	1	3	—	—	—	—	—	—	—	2	5	2
Vaccine gegeben insgesamt	50mal			4mal			13mal			1mal			5mal			24mal		

4. Gruppe 14mal von 23 Gaben (rund 60%). Der Nachweis gelang also in allen Gruppen etwa gleich häufig.

Besonders interessant waren jene Fälle, bei denen die Implantation der Vaccine zwar gelang, aber eine Besserung des klinischen Zustandes nicht erfolgte. Zur günstigen Wendung des klinischen Zustandes kam es erst nach Beseitigung des Grundleidens, nach der Antrotomie. Anderseits beobachteten wir auch Fälle, bei denen die Implantation solange überhaupt nicht gelang, wie nicht die Hauptursache der Erkrankung beseitigt worden war.

Diskussion

Im Verlauf von Durchfallsstörungen des Säuglings kommt es sehr oft zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der Darmflora. Solche Veränderungen sind noch stärker, wenn Chemotherapeutica und Antibiotica verabreicht worden waren. Im Stuhl erscheinen sehr oft solche Mikroben, die in der normalen mikrobiologischen Darmflora entweder gar nicht oder in nur sehr geringer Zahl vorhanden sind, wie z. B. Proteus mirabilis. Die Korrelation zwischen E. coli und Proteus mirabilis erfassen wir im antagonistischen Index CPI. Kommt es aus irgendeinem Grunde zur Störung dieses Antagonismus — wie etwa infolge der Verdrängung von E. coli durch Bakteriostatika —, so kann es zum Überwuchern von Proteus mirabilis kommen.

Wir hegten die Ansicht, daß in solchen Fällen die Applikation des entsprechenden Colistammes die Darmflora günstig beeinflussen könnte.

Auf Grund dieser Prämisse haben wir mit der Gabe der Vaccine aus lebenden Colibakterien begonnen. Wir meinen nachgewiesen zu haben, daß bestimmte Colibakterien nicht nur auf das mikrobiologische Bild, sondern auch auf den klinischen Zustand günstig zu wirken vermögen im Sinne einer beschleunigten Rekonvaleszenz.

Zwischen dem klinischen Erfolg nach der Vaccineanwendung und den guten Eigenschaften des Stammes in vitro besteht nicht immer eine direkte Korrelation. Es wird das schon durch die Tatsache belegt, daß von insgesamt 34 geprüften nur ein Stamm — nämlich der Stamm Z XIV — sich am besten bewährte.

Wie bei jeder biologischen Methode sind die Erfolge der Implantation nicht immer schlagend; viele Fragen bleiben noch offen. So ist z. B. die Tatsache, daß trotz Nichtangehens eines Stammes eine Besserung des klinischen und mikrobiologischen Bildes eintrat, auf zweierlei Weise deutbar:

1. Die Anwendung der Vaccine wirkte unspezifisch.

2. Die Anwendung der Vaccine hatte eine Implantation zur Folge, die wir jedoch mit unseren Methoden nicht fassen konnten.

Bei einigen Fällen mit parenteralen Infekten (z. B. Mastoiditis) kam es nach der Vaccinegabe nicht zur Besserung. Dabei konnten wir die Implantation in einigen Fällen nachweisen, in anderen wieder nicht, auch dann nicht, wenn wir die Verabreichung der Vaccine wiederholten. Nach der Beseitigung des parenteralen Herdes durch Antrotomie gelang dann die Implantation. Wir konnten geradezu auf das Vorhandensein eines parenteralen Herdes schließen, wenn die Keime *nicht* angingen. Wir erblicken in dieser Tatsache nur den Beweis dafür, wie der parenterale Infekt über den sekretomotorischen Apparat des Darms und möglicherweise über cortico-viscerale Reflexe die Bedingungen für das Auftreten, Bestehen und Verschwinden bestimmter mikrobiologischer Darmbilder schaffen und entwickeln kann.

Nach unserer Ansicht könnte man die Implantation der passenden Colistämme allein oder zusammen mit anderen Symbionten (Lactobacillen) als Ergänzungstherapie bei enteralen Durchfallsstörungen oder nach langdauernder peroraler Antibioticaapplikation benutzen.

Zusammenfassung

Eine Vaccine lebender Colibakterien wurde bei 199 Säuglingen angewandt mit dem Ziel, über die Darmflora die Rekonvaleszenz günstig zu beeinflussen. Der Erfolg dieser Maßnahme wird analysiert. Es ergab sich, daß sich diese Maßnahme bei enteralen Durchfallsstörungen ohne parenterale Infektion besonders günstig auswirkte. Nebenwirkungen wurden weder sofort im Anschluß an die Coligabe noch später beobachtet. Die Vaccine wurde stets gut vertragen.

Literatur

Klinke, K.: Kinderärztl. Prax. **26**, 157—182 (1958).
Kludas, M.: Dysbakterie und ihre Pedeutung für die Klinik Med. Klin. **49**, 2063—2064 (1954).
Kneifl, J., u. A. Vlček: Z. Kinderheilk. **83**, 501—507 (1960).
Nissle, A.: Über die Behandlung mit physiologischen Bakterien 2. Folge 6—10 (1956).
Vaníček, F., A. Vlček u. J. Daniel: Pediat. Listy **5**, 71 (1950).
Vlček, A., F. Vaníček u. J. Daniel: Pediat. Listy **5**, 74 (1950).

Dr. Antonin Vlček, Chefarzt des Kinderkrankenhauses Klatovy (ČSSR),
Dr. Jaroslav Kneifl, Assistent des Hygiene-Instituts Plzen (ČSSR)

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 617—622 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Beitrag zur klinischen Diagnostik der Herzbeteiligung bei der progressiven Muskeldystrophie*

Von
Ulrich Keith

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Oktober 1960)

Fragestellung und Methodik

Die Möglichkeit einer *Herzbeteiligung* bei der *progressiven Muskeldystrophie* (p. M.) ist seit langem bekannt (Lit. bei Broglie u. Jörgensen, Levin und Mitarbeitern, van Phan u. Erdmann). Sie scheint häufiger vorzukommen, als nach den vorwiegend kasuistischen Berichten zunächst anzunehmen ist (Levin und Mitarbeiter). Diese Berichte stammen meist von *pathologisch-anatomischer* Seite. Der *Kliniker* dagegen schenkt der Myodegeneratio cordis des Muskeldystrophikers oft weniger Beachtung. Tatsächlich kommt es ja auch im durchschnittlichen Krankheitsverlauf nicht zur manifesten kardialen Insuffizienz, da infolge des Schwindens der Skeletmuskulatur die *physiologische* kardiale Arbeitsbelastung weitgehend entfällt. Nicht in Fortfall jedoch kommen die *pathologischen* Belastungsmöglichkeiten. So beansprucht die Herzmuskelbeteiligung bei der p. M. unter dem Aspekt des pneumonisch-kardialen Todes des Muskeldystrophikers sehr wohl ein gewisses klinisches Interesse.

Die *klinische Diagnostik* einer Herzbeteiligung bei der p. M. stößt auf Schwierigkeiten dort, wo nicht schwerere EKG-Veränderungen (s. u. a. Giannini) eine eindeutige Aussage gestatten. Ist doch eine probatorische Arbeitsbelastung, wie sie sonst zur Diagnostik einer latenten Herzinsuffizienz angewandt wird, gerade bei der p. M. weitgehend unmöglich. Wir stellten uns daher die Frage, wie weit mit *sphygmographischen Untersuchungsmethoden* bei Patienten mit p. M. pathologische Herz- und Kreislaufbefunde zu erheben und diagnostisch zu verwerten sind.

Bei 4 Kindern mit p. M. bestimmten wir, z. T. mehrmals im Abstand von Tagen bis mehreren Monaten, die Kreislaufgrößen nach Wezler u. Böger sowie die systolischen Herzaktionsphasen nach Schultz, Blumberger u. Holldack. Die Messungen erfolgten unter *Grundumsatzbedingungen*. Details der Methodik in früheren Arbeiten (Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956); **80**, 295 (1957)). Die Kinder hatten *keinerlei Medikamente* erhalten.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Da bei 2 der Patienten im Anschluß an diese Untersuchungen entsprechend dem Vorschlag von Persson ein Therapieversuch mit ATP begonnen wurde, hielten wir in weiteren Messungen auch die *Veränderungen unter ATP* fest, um auch von dieser Seite Daten über die (Un-)-Wirksamkeit von ATP bei p. M. zu bekommen.

Die Patienten waren:

1. Albert K., Arch. 3728—1955/56. Erkrankungsbeginn im Kleinkindalter. Alter bei der Untersuchung 10 Jahre. Schwer betroffen vor allem Hüft- und Rumpfmuskulatur, etwas geringer Bein- und Armmuskulatur. Pseudohypertrophien. Bettlägerig. Desolater Fall. Herz: gelegentliche, sehr flüchtige Extrasystolie (a. v.), sonst Klinik, EKG und Röntgen o. B.

2. Kurt G., Arch. 2442—1956/57. Erkrankungsbeginn mit 3—4 Jahren? Alter bei der Untersuchung 12 Jahre. Vorwiegend betroffen Rumpf- und Schultermuskulatur. Relativ leichter Fall. Herz: Klinik, EKG und Röntgen o. B.

3. Karl S., Arch. P. 2346. Erkankungsbeginn mit 4—5 Jahren. Alter bei der Untersuchung 9 Jahre. Vor allem Becken-, Bein- und Rumpfmuskulatur betroffen, geringer der Schultergürtel. Pseudohypertrophien. Gehen nur noch mit Unterstützung möglich. Herz: Klinik und EKG o. B.

4. Gisbert K., Arch. 221—1960/61. Erkrankungsbeginn mit 5 Jahren. Alter bei der Untersuchung 7½ Jahre. Betroffen vorwiegend Rumpf-, Becken- und Beinmuskulatur, geringer die Schulter- und Armmuskulatur. Pseudohypertrophien. Treppensteigen nur mit Unterstützung. Herz: Klinik und EKG o. B.

Sphygmographische Befunde

Die Meßergebnisse unserer 4 Patienten sind in Abb. 1 zusammen dargestellt. Es handelte sich dabei um die Untersuchungen unter Grundumsatzbedinungen und ohne Medikamente, also auch ohne ATP. Von jedem Patienten wurden der Übersichtlichkeit wegen nur die Ergebnisse einer einzigen Untersuchung aufgeführt, die Kontrollen nach Tagen und Monaten stimmten innerhalb der üblichen Schwankungsbreite damit überein. Es wurden nur die zum Verständnis wichtigsten Meßgrößen aufgeführt, die übrigen sind daraus ableitbar oder unwichtig. Die Größen sind nicht in absoluter Höhe und Dimension aufgezeichnet, sondern relativ in Prozent der in früheren Arbeiten von uns ermittelten Normen (Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956); **80**, 295 (1957)). Bei der Druckanstiegszeit wurde mit der frequenzbezogenen Norm verglichen, bei allen anderen aufgeführten Größen mit der grundumsatzbezogenen Altersnorm.

Aus Abb. 1 ist sofort zu ersehen, daß die Kreislaufgrößen bei allen 4 Patienten fast ausnahmslos *gleichsinnig* (wenn auch nicht gleich stark) verändert sind. Die Herzfrequenz ist leicht erhöht, *Schlag- und Minutenvolumen des Herzens sind erheblich vermindert*. Der elastische Widerstand der großen Gefäße (Volumelastizitätskoeffizienten des Windkessels) ist — mit Ausnahme von Fall 4 — erhöht, der *periphere Gesamtwiderstand* (vor allem von den kleinen Gefäßen diktiert) *erhöht*, besonders stark bei Patient 1 und 2. Die Blutdruckamplitude ist vermindert, was vor allem Folge des kleinen Schlagvolumens ist. Die Blutdruckregulation ist jedoch intakt, der mittlere arterielle Blutdruck ist normal. Bei Patient 1 und 2 ist die systolische *Druckanstiegszeit pathologisch verlängert*.

Die *Verbindlichkeit der Ergebnisse* von Kreislaufanalysen erscheint immer zunächst fraglich, wenn man die physiologische und methodische Schwankungsbreite bedenkt. Die Verbindlichkeit nimmt jedoch stark zu, wo es sich — wie hier — um mehrfach kontrollierte Werte handelt, und besonders dort, wo — wie hier — bei verschiedenen Patienten gleicher Krankheit prinzipiell gleichsinnig veränderte Kreislaufwerte erhoben werden.

Wir können also feststellen, daß bei allen 4 Kindern mit p. M. eine Kreislaufeinstellung gefunden wurde, die als *Zentralisation* (i. S. von

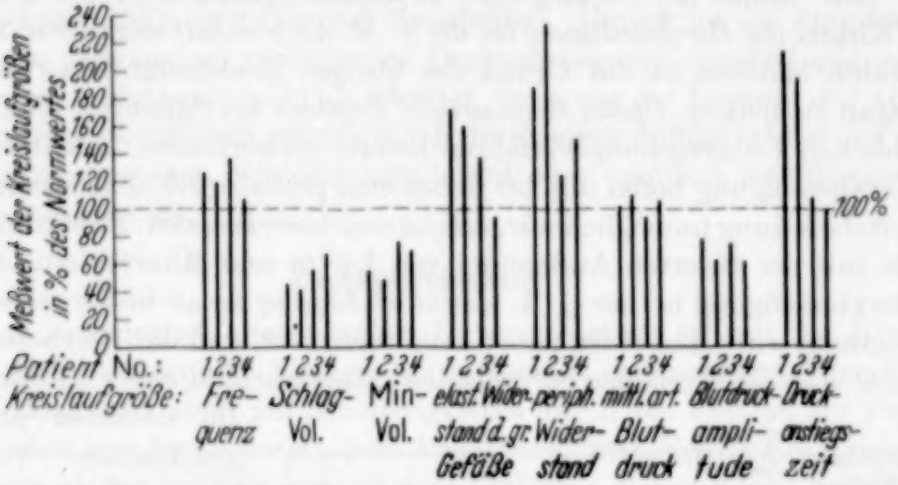


Abb. 1. Die wichtigsten Kreislaufgrößen der 4 Kinder unter Grundumsatzbedingungen und ohne Medikamente. Darstellung in Prozent der Normwerte. Bei allen 4 Patienten im Prinzip die gleichen Befunde, insgesamt charakterisiert als Kreislaufdrosselung. Bei 2 Patienten eine pathologische Druckanstiegszeit

Duesberg u. Schroeder) mit nur mäßiger Tachykardie, mit erhaltenem Blutdruckniveau, und (bei 2 Patienten) mit *verlängerter Druckanstiegszeit* zu bezeichnen ist. Wie ist dieser Befund zu deuten?

Der Fortfall von Gefäßgebieten bzw. die Verminderung des Blutbedarfs im Gefolge der Dystrophie der Skeletmuskulatur wird automatisch zur Abnahme des Minutenvolumens und Zunahme der Widerstände führen. Wir sehen dies auch bei der Hungerdystrophie und bei der Pubertätsmagersucht (Eichler). Während aber bei diesen beiden Formen der Dystrophie eine Bradykardie typisch ist (Spareinstellung), fällt bei unseren Patienten eine mäßige Tachykardie auf. Es ist aber nicht anzunehmen, daß die Bradykardie eine conditio sine qua non ist. Wir sind demnach der Auffassung, daß unsere Befunde zumindest doch *teilweise als Einschränkung des Kreislaufes im Gefolge der Dystrophie der Skeletmuskulatur* zu verstehen sind.

Diese Deutung genügt u. E. nur teilweise. Der Befund einer Tachykardie bleibt bemerkenswert. Wie ist er zu erklären? Nach Wezler kann eine tachykarde Kreislaufdrosselung u. a. auch bei Myokardinsuffizienz gefunden werden. Nach Holldack ist bei normalem Blutdruckniveau (wie es bei unseren Kindern vorliegt) eine verlängerte Druckanstiegszeit

des Herzens Zeichen einer Verminderung der Kontraktionskraft des Myokards. Diese pathologische Verlängerung der Druckanstiegszeit liegt bei unseren Patienten 1 und 2 vor. Bei denselben Patienten ist die Kreislaufdrosselung (niedriges Minutenvolumen, hoher peripherer Widerstand) am stärksten ausgeprägt. Wir kommen zu dem Schluß, daß zumindest für diese beiden Patienten die *Einschränkung des Kreislaufs teilweise auch als Folge einer Herzbeteiligung* im Rahmen der p. M. zu deuten ist.

Auf Grund der verlängerten Druckanstiegszeiten ist bei 2 unserer 4 Kinder die *Herzbeteiligung bei der p. M. als gesichert anzusehen*. Bei den beiden anderen ist auf Grund der übrigen Kreislaufgrößen zumindest daran zu denken. *Dieses diagnostische Ergebnis* bei Patienten, die mit den üblichen Untersuchungsverfahren keinen verwertbaren Anhalt für eine Herzbeteiligung boten und bei denen eine probatorisch-diagnostische Arbeitsbelastung unmöglich war, *scheint uns bemerkenswert*. Es stimmt überein mit der zitierten Auffassung von Levin und Mitarbeitern, daß die Herzbeteiligung bei der p. M. *wesentlich häufiger* ist als bisher meist angenommen wird. Dabei ist ferner erwähnenswert, daß die Herzbeteiligung *nicht unbedingt* mit der Schwere des *Skeletmuskelbefundes parallel* geht. Die stärksten sphygmographischen Veränderungen fanden wir bei Patient 1 und 2, d. h. bei dem hinsichtlich der Skeletmuskulatur am schwersten und bei dem am leichtesten betroffenen Patienten.

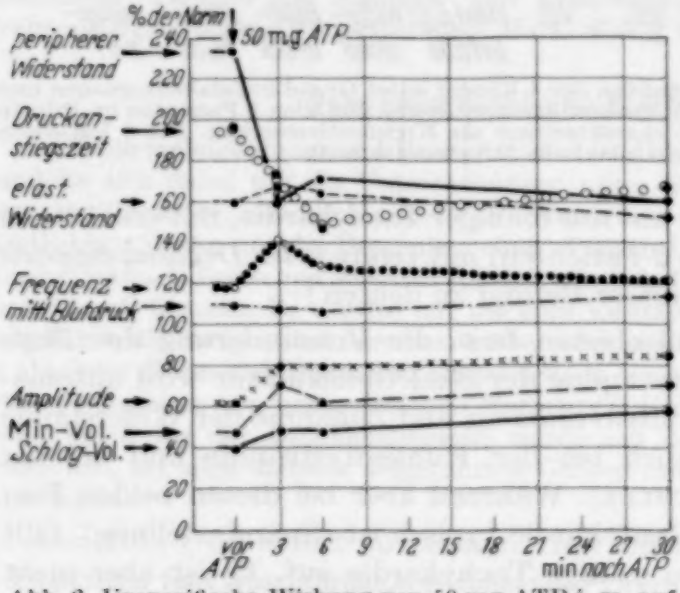


Abb. 2. Unspezifische Wirkung von 50 mg ATP i. m. auf die Kreislaufgrößen, hier am Beispiel von Patient 2. Teilweise Entspannung des Kreislaufs, mäßige Abnahme der verlängerten Druckanstiegszeit

ATP-Effekt

Entsprechend dem Vorschlag von Persson, dem sich später mehrere Autoren anschlossen, wurde bei 2 Kindern (Patient 1 u. 2) *über Monate ATP* (täglich 50 mg i. m.) gegeben. In den Verlaufskontrollen der Kreislaufgrößen und der Herzaktionsphasen sahen wir dabei *keinen eindeutigen Effekt*. Ebensowenig wie der übrige Befund (Skeletmuskulatur) sich änderte (s. auch Beckmann, Stelgens).

Anders dagegen die *kurzfristigen* ATP-Versuche. Abb. 2 zeigt die sphygmographischen Befunde vor und nach i. m. Injektion von 50 mg ATP bei Patient 2. Die Werte rücken — mit Ausnahme der Herzfrequenz, die sich noch weiter von der Norm entfernt — rasch *gegen die Norm zu*, wenn sie diese auch nicht erreichen, und somit der Typ der Kreislaufeinstellung bestehen bleibt. Die Wirkungsdauer beträgt in diesem Fall mindestens 30 min, sehr viel länger ist sie aber nicht, wie andere, aus

Platzgründen hier nicht gezeigte Verlaufskurven erkennen ließen. Die Wirkung ist jedoch *nicht regelmäßig*, sie kann praktisch völlig ausbleiben, sie kann nur auf einige Größen — wie z. B. die Druckanstiegszeit — sich erstrecken.

Zur Erklärung dieser kurzfristigen positiven Effekte ist es *nicht nötig, irgendwelche kausale Wirkung der ATP-Zufuhr bei der p. M. anzunehmen.* Die Veränderung der Kreislaufgrößen in dem Sinne, wie sie Abb. 2 zeigt, besonders die Senkung des peripheren Widerstandes und die Zunahme des Minutenvolumens, ist aus Tierversuchen als *unspezifischer Effekt* der ATP bekannt (Wagenmann und Mitarbeiter). Ähnlich ist die Abnahme der zuvor pathologisch verlängerten Druckanstiegszeit (unabhängig von der Frequenzerhöhung) wohl als *flüchtige Besserung der Leistung* der verbliebenen *Myokardfasern* auf das durch die exogene Zufuhr *erhöhte ATP-Angebot* zu verstehen, wie dies vom latent oder manifest insuffizienten Herzen bekannt ist.

Zusammenfassung

Nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen scheint die Herzbeteiligung bei der p. M. häufiger als gemeinhin angenommen. Ihre klinische Diagnostik stößt auf Schwierigkeiten durch den Fortfall der physiologischen und der probatorischen Arbeitsbelastung. Es ergab sich daher die Frage, ob durch sphygmographische Verfahren diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen sind.

Bei allen 4 Kindern mit p. M. fanden wir übereinstimmend eine *Zentralisation des Kreislaufs* sowie (bei 2 Patienten) eine pathologische *Verlängerung der Druckanstiegszeit* des Herzens. Die Veränderungen sind z. T. durch den Fortfall von Gefäßgebieten bzw. die Verminderung des Blutbedarfs im Verlauf der Muskeldystrophie, z. T. aber auch als Zeichen einer Herzbeteiligung zu deuten. *Dies diagnostische Ergebnis ist bemerkenswert, da bei allen 4 Patienten mit den üblichen Mitteln bisher keine Herzbeteiligung festgestellt worden war.*

Bei 2 Patienten wurde ferner der ATP-Effekt verfolgt. Bei der Langzeitbehandlung war — ebenso wie auf die Skeletmuskulatur — kein sicherer Effekt auf die sphygmographischen Werte zu beobachten. Dagegen war eine flüchtige Sofortwirkung vorhanden: teilweise Entspannung des Kreislaufs im Sinne einer bereits bekannten unspezifischen Kreislaufwirkung der ATP, sowie mäßige Abnahme der verlängerten Druckanstiegszeit im Sinne der Wirkung erhöhten ATP-Angebotes beim beeinträchtigten Herz.

Literatur

Beckmann, R.: Medizinische **1956**, 1847.

Broglie, M., u. G. Jörgensen: Ärztl. Wschr. **10**, 1175 (1955).

Duesberg, R., u. W. Schroeder: Pathophysiologie u. Klinik der Kollapszustände. Leipzig: Hirzel 1944.

Eichler, R.: Z. Kinderheilk. **75**, 181 (1954).
Giannini, A., e G. del Carlo Giannini: Zbl. ges. Kinderheilk. **73**, 99 (1960).
Holldack, K.: Arch. klin. Med. **198**, 71 (1951).
Keuth, U.: Z. Kinderheilk. **80**, 295 (1957).
— u. M. Peusquens: Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).
Levin, S., G. S. Baens and T. Weinberg: J. Pediat. **55**, 460 (1959).
Persson, J.: Nord. Med. **48**, 28 u. 965 (1952).
Phan, N. van, u. Th. Erdmann: Z. Kinderheilk. **82**, 412 (1959).
Stelgens, P.: Dtsch. med. Wschr. **82**, 1761 (1957).
Wagenmann, U., E. Schmid u. R. Taugner: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **224**, 416 (1955).
Wezler, K.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **15**, Anh. S. 18 (1949).

Dr. U. Keuth, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 623—653 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. B. de Rudder) und dem Max Planck-Institut für Biophysik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c Dr. h.c. B. Rajewsky)

Zur Pathogenese der Rachitis und Wirkungweise des D-Vitamins

II. Mitteilung*

Allgemeine Stoffwechselstörungen außerhalb des Skeletsystems und Vitamin D-Wirkung

Von

G. Wilhelm

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. September 1960)

In einer I Mitteilung wurden die Störungen des Verknöcherungsprozesses bei der Rachitis besprochen. In diesem 2. Teil soll über die bei der Rachitis vorkommenden allgemeinen Stoffwechselstörungen außerhalb des Skeletsystems berichtet werden.

A. Die rachitischen Veränderungen der Blutzusammensetzung

Als erste sichere Veränderung wurde die Verminderung des anorganischen Serumphosphatwertes bei der Rachitis aufgefunden (Iversen-Lenstrup, Howland u. Kramer, György). Der normale oder nur leicht erniedrigte Serum-Ca-Wert bei Rachitis wurde in ausgedehnten Untersuchungen Gambles beschrieben. Robison fand, wie schon erwähnt, 1923 die alkalische Phosphatase auf, deren Aktivität im Blut von rachitischen Kindern gesteigert ist. Die Verminderung der Alkalireserve bei gleichzeitig erhöhter Säureausscheidung im Urin fanden György und Mitarbeiter 1926. Gerade dieser Befund führte Freudenberg u. György zu einer Hypothese der Rachitispathogenese. Der Ursprung der rachitischen Acidose soll nach Freudenberg u. György in den Geweben, in den Zellen zu suchen sein: „Eine Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten, die einer solchen Acidose zugrunde liegt, setzt eine veränderte Stoffwechselintensität voraus. Stoffwechselträgheit ist in gewissem Sinn mit einer verschlechterten Gewebsatmung gleichzusetzen. Die Spezifität

* Fräulein G. Zimmerschied danke ich herzlich für ihre große Hilfe bei den Untersuchungen.

der rachitischen Acidose beruht zum größten Teil, wenn nicht ausschließlich, auf der Hypophosphatämie". Als Beweis für die „Stoffwechselträgheit" werden die Versuche Niemanns angeführt. Niemann fand, daß Rachitiker auf Fettzulagen mit einem viel intensiveren Emporschnellen des Ammoniakkoeffizienten im Urin antworten als gesunde Kinder. Landsberger berichtete von einer deutlich höheren Ketonkörperausscheidung rachitischer Kinder im Vergleich mit Kontrollkindern, wenn man die Nahrung isodynam durch eine fettreiche Kost ersetzt. Auch der Befund von Hottinger, daß rachitische Kinder vermehrt organische Säuren im Urin ausscheiden, wird als Beweis für die Stoffwechselträgheit angeführt. (Wir wissen allerdings heute, daß es sich hier z. T. um eine Aminosäurenausscheidung handelt, für die eine Nierenfunktionsstörung verantwortlich gemacht wird.) Die ebenfalls gefundene Grundumsatzverminderung (Baldwin, Nelson u. MacDonald) muß heute als fraglich bezeichnet werden, da Veränderungen der Vitalität, wie sie bei der Rachitis vorliegen, eine genaue Grundumsatzbestimmung bei Tieren praktisch unmöglich machen, wie in eigenen Versuchen gesehen werden konnte. Jedoch kann man von der Acidose mit einiger Wahrscheinlichkeit auf einen allgemein gestörten Stoffwechselablauf im Organismus schließen. Hierzu würden auch Befunde passen, die eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels erkennen lassen. So beobachteten Freudenberg u. Welcker sowie Brock u. Welcker eine Hemmung bis Aufhebung der Glykolyse im Blut von rachitischen Kindern und in Blut und Leber von rachitischen Ratten. Die Hemmung der Glykolyse kann durch Zusatz von Glucosephosphat aufgehoben werden (Hentschel). Man nahm deswegen eine gestörte Phosphorylierung an. (Für die Phosphorylierung ist Adenosintriphosphorsäure als Phosphatdonator notwendig.) Die Bildung von Adenosintriphosphorsäure soll nach Rupp, Hofmann-Credner und Mitarbeiter im Blut von Patienten mit D-resistenter Rachitis vermindert sein. Auch der Befund von Freudenberg, der bei einer D-resistenten Rachitis eine deutliche Besserung durch i.m. Gabe von Adenosintriphosphorsäure sah, deutet auf eine Energiestoffwechselstörung hin. Räihä u. Forsander stellten eine Phosphorylierungsstörung von Vitamin B_1 bei der Rachitis fest. (Auch hierfür ist Adenosintriphosphorsäure als Phosphatdonator notwendig.)

B. Eigene Untersuchungen zur allgemeinen Stoffwechselstörung bei der Rachitis. Beeinflussung dieser Störung durch Vitamin D

Fermentative Untersuchungen von ATP und ADP sowie Bestimmungen von Gesamtphosphat, säurelöslichem Phosphat und anorganischem Phosphat

Eigene Untersuchungen betrafen Gesamtphosphat, anorganisches Phosphat, säurelösliches Phosphat, Adenosintriphosphorsäure (ATP) und Adenosindiphosphorsäure (ADP) in Leber, Niere, Hirn, Blut und Musku-

latur von rachitischen und normalen Ratten sowie im Blut von rachitischen Kindern[1]. Die Rattenrachitis wurde mit einer Ca-reichen P-armen Diät erzeugt (McCollum Nr. 3143). Die Ratten wurden unmittelbar nach dem röntgenologischen Test auf Floridität der Rachitis in den Versuch genommen, um eine eventuelle Spontanheilung auszuschließen.

Methodik. *a) Tötung der Tiere und Herauslösen der Organe.* Die Ratten werden in flüssige Luft geworfen. Nach völligem Durchfrieren (1—2 min) können die Organe in tiefgefrorenem Zustand einzeln herausgemeißelt werden. Für die Blutbestimmungen wird die Dekapitation gewählt. Es hat sich gezeigt, daß nur diese Methode exakte Werte besonders für ATP und ADP und für anorganisches Phosphat in den Organen ergibt.

b) Homogenisation von Blut und festen Organen. α Blut. Das Blut wird mit einem Tropfen gesättigter Na-Citratlösung, die zuvor dem Auffanggefäß zugegeben wird, ungerinnbar gemacht. Nach Entnahme für die Blutkörperchenzählung wird es mit einer Pipette abgemessen und sofort in die doppelte Menge eiskalte 7,5%ige Perchlorsäure gegeben. Das Homogenisieren erfolgt mit einem Glashomogenisator, wobei dieser ständig in Eiswasser eingetaucht bleibt.

β) Feste Organe. Die Organe werden nach dem Herausmeißeln in Kohlensäureschnee gelegt und in gefrorenem Zustand gewogen. Das Homogenisieren erfolgt ebenfalls im Glashomogenisator, wobei auf 1 g Gewebe 5,5 ml 7,5%ige Perchlorsäure gegeben werden.

Zur Gesamt-P-Bestimmung werden 0,2 ml Homogenat abpipettiert. Es muß dabei unbedingt darauf geachtet werden, daß das Homogenat keine Luftblasen mehr aufweist.

Nach Abnahme für die Gesamt-P-Bestimmung wird das Homogenat 20 min bei 4000 U in der Kältezentrifuge zentrifugiert. Die klare überstehende Lösung, die das säurelösliche Phosphat enthält, wird dann sofort in Eiswasser mit Kaliumbicarbonat neutralisiert. Auf gute Neutralisation ist unbedingt zu achten, da sonst bei der Adenosintriphosphorsäure-Bestimmung große Fehler auftreten. Der Extrakt soll bis zur Bestimmung nie aus dem Eiswasser genommen werden. Nach Ausfällung des Perchlorates (10 min stehen lassen) wird erneut 10 min bei 4000 U in der Kältezentrifuge zentrifugiert.

C. Bestimmungen

I. Gesamtphosphor

Die abgenommenen 0,2 ml des Gesamthomogenats werden in einen Platintiegel übergeführt und mit Sodazusatz getrocknet. Nach dem Trocknen wird über der Flamme verascht. (Die Veraschung im Sodaschmelzfluß wurde vorgezogen, da sie gegenüber der feuchten Veraschung geringere Fehler ergab.) Die Schmelze wird nach dem Veraschen mit 1 cm³ verdünnter Nitriersäure in den Bestimmungskolben überführt.

II. Säurelöslicher Phosphor

0,3 ml des säurelöslichen Extraktes werden, wie es beim Gesamtphosphat angegeben ist, weiter verarbeitet.

[1] Die rachitischen Ratten wurden uns von Prof. Holtz, Forschungs- und Untersuchungsinstitut für Milchvitaminisierung, Frankfurt am Main, zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm zu großem Dank verpflichtet sind.

III. Anorganischer Phosphor

1 ml säurelöslicher Extrakt wird in ein 10 ml Bestimmungskölbchen abpipettiert.

IV. Wahres anorganisches Phosphat in der Muskulatur

In ein Zentrifugenglas, das zuvor mit 1 ml 10%igen Ammoniak und 2 ml Magnesuimnitratlösung nach Mathison beschickt ist, werden 0,6 ml säurelöslicher Extrakt der Muskulatur gegeben und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Dann wird zentrifugiert und der Niederschlag mit 1%igem Ammoniak ausgewaschen. Man löst sodann den Niederschlag mit 1 ml Molybdatlösung und spült mit Wasser in einem 10 ml-Meßkolben über.

Phosphorbestimmung: Nach Neutralisation der Proben mit konzentriertem Ammoniak (0,1%iger p-Nitrophenollösung als Indicator) erfolgt die Phosphorbestimmung nach Fiske u. Subbarow. (Bei Neutralisation mit Natronlauge ist unbedingt frisch angesetzte Lauge zu verwenden, da selbst kleinste Mengen Silicat die Reaktion stören.)

V. Adenosintriphosphorsäure-Bestimmung (ATP)

Die Bestimmung stellt eine Anwendung des optischen Tests für Dehydrasen nach Warburg dar. Sie wurde von Bücher sowie Holloway, Thorn und Mitarbeiter weiter ausgebaut.

Prinzip: Auf 3-Phosphoglycerinsäure wird unter Vermittlung der Phosphoglyceratkinase eine Phosphorgruppe von ATP übertragen. Die entstandene 1,3-Phosphoglycerinsäure wird unter Zusatz von reduziertem Diphosphopyridinnucleotid (DPN-H) und Glycerinaldehydphosphatdehydrase zu Phosphoglycerinaldehyd reduziert. Das hierbei entstandene oxydierte Diphosphopyridinnucleotid (DPN) wird bei 340 mμ im Beckmann-Spektrographen gemessen. Durch Abfangen des Glycerinaldehydphosphats mittels Hydrazinsulfat läuft die Reaktion in der vorgesehenen Richtung stöchiometrisch zu Ende.

Ausführung: In eine 1 cm-Meßcuvette werden nacheinander pipettiert: 0,05 ml DPN-H-Lösung ($6 \cdot 10^{-2}$ molar), 0,05 ml 3-Phosphoglycerinsäure (50 mg Ba-Salz auf 1 ml), 0,05 ml Hydrazinsulfat (0,2 molar neutralisiert mit $NaHCO_3$), 2,5 ml Extrakt und Puffer (Triäthanol-HCl-Puffer p_H 7,6 + $4{,}10^{-3}$ mol $MgSO_4$).

Nach gutem Vermischen wird die Extinktion bei 340 mμ abgelesen. Dann erfolgt Zugabe von 0,02 ml Glycerinaldehydphosphatdehydrase und 0,02 ml Phosphoglyceratkinase. Die erneute Ablesung erfolgt nach Stillstand der Reaktion im Beckmann-Spektrographen. 0,1 Extinktionsabnahme entsprechen 21,8 γ ATP.

VI. Adenosindiphosphorsäure-Bestimmung (ADP)

Sie stellt ebenfalls eine Anwendung des optischen Tests für Dehydrasen nach Warburg dar.

Prinzip. Von der Phosphobrenztraubensäure wird unter Vermittlung der Brenztraubensäurekinase eine Phosphorgruppe auf ADP übertragen. Es entsteht hierbei Brenztraubensäure und ATP. Die entstandene Brenztraubensäure wird dann unter Vermittlung der Milchsäuredehydrase durch DPN-H in Milchsäure überführt. Auch diese Reaktion verläuft stöchiometrisch zu Ende (Beisenherz und Mitarbeiter, Negelein).

Durchführung. In eine 1 cm-Cuvette werden pipettiert: 0,1 ml Phosphobrenztraubensäure ($3 \cdot 10^{-6}$ molar), 0,4 ml KCl-$MgCl_2$ Lösung (15 Teile KCl 2 molar und 20 Teile $MgCl_2$ ½ molar,) 0,07 ml DPN-H-Lösung ($6 \cdot 10^{-7}$ molar), 1,90 ml Extrakt und Puffer (Triäthanol-HCl-Puffer p_H 7,5 0,2 molar), 0,02 ml Milchsäuredehydrase-Suspension.

Nach gutem Durchschütteln wird die Extinktion bei 340 mμ abgelesen, danach 0,02 ml Brenztraubensäurekinase hinzupipettiert, wiederum gut durchgeschüttelt

und nach Stillstand der Reaktion erneut abgelesen. Der Blindwert wird sodann vom Hauptwert abgezogen. Bei einem Endvolumen von 2,5 ml in der 1 cm-Cuvette entspricht die Extinktionsabnahme von 0,1 bei 340 mμ 17,1γ ADP. Die Phosphatbestimmungen werden sämtlich als Doppelbestimmungen durchgeführt. Die ATP- und ADP-Bestimmungen erfolgten als 2fach- zumeist jedoch als 3fach-Bestimmungen mit unterschiedlichen Extraktmengen, um stets die Linearität der Reaktion überprüfen zu können. Bei jedem Einzelversuch wurden normale und rachitische Ratten verglichen. Da sich anfänglich größere Schwankungen im anorganischen Phosphatwert bei nur kurz hungernden Tieren ergaben, wurden die Tiere erst nach 20stündigem Hungern in den Versuch genommen. Bei Vorversuchen zeigte sich, daß der ATP-Wert nach 20stündigem Hungern nicht signifikant verändert ist, während 5 Std Durst zu einem Abfall führen.

1. Ergebnisse. Tabelle der gefundenen Werte (Mittelwerte) in mg-% der Frischsubstanz

Gesamtphosphor

	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Normal	50	300	200	270	200
Rachitisch	35	310	180	280	200

Säurelöslicher Phosphor

	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Normal	38	101	98	220	115
Rachitisch	20	105	97	225	110

Anorganischer Phosphor

	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Normal	6,3	24	26	81	60
Rachitisch	2,1	28	27	80	55

Die anorganische Phosphatbestimmung beinhaltet das Kreatinphosphat, das insbesondere in der Muskulatur den Wert verfälscht. Die Bestimmung des wahren anorganischen Phosphats (bestimmtes Phosphat Kreatinphosphat) ergab jedoch so große Schwankungen, daß eine Angabe sinnlos wird.

Adenosintriphosphorsäure in μMol/100 g Frischsubstanz

	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Normal	55	200	134	685	178
Rachitisch	32	120	107	565	172

Adenosinphosphorsäure in μMol/100 g Frischsubstanz

	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Normal	—	157	172	127	129
Rachitisch	—	250	114	101	126

Statistische Auswertung der Ergebnisse. Mit Hilfe der Student-Verteilung wurde der Fehlerbereich, der einer Überschreitungswahrscheinlich-

keit von 0,27% entspricht, errechnet. Die Gesamtphosphatwerte, säurelöslichen und anorganischen Phosphatwerte zeigen lediglich im Blut eine signifikante Veränderung.

Für die ATP-Werte sei der Schwankungsbereich der Differenzen normal: rachitisch zahlenmäßig aufgeführt.

	Beobachtete Differenz	Fehlerbereich (Überschreitungswahrscheinlichkeit 0,27%)
Blut	23	14,8
Leber	80	48,1
Muskel	120	85,4
Niere	27	22,5
Gehirn	3	41

Die Veränderungen sind somit in Blut, Leber, Muskel und Niere statistisch signifikant. Die ADP-Werte weisen bei größeren Schwankungen in den Bestimmungen keine statistisch signifikanten Veränderungen auf.

Die Werte zeigen z. T. beträchtliche Abweichungen von den aus der Literatur von Weil-Malherbe zusammengestellten Tabellen. Dies dürfte auf die Einfrierung des ganzen Tieres in flüssiger Luft zurückzuführen sein. In eignen früheren Versuchen wurden die Organe möglichst rasch herausgeschnitten und mit Kohlensäureschnee eingefroren. Bei dieser Methode ergaben sich Werte, die in der Größenordnung der von Weil-Malherbe aufgeführten liegen.

ATP-Gehalt von normalen Ratten

	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Nach Weil-Malherbe	8—150	56,5—138	542	96—179
Eigene Werte (Kohlensäureschnee)	58	—	615	—
Eigene Werte (flüssige Luft)	200	134	685	178

ADP-Gehalt von normalen Ratten

	Leber	Niere	Muskel	Gehirn
Nach Weil-Mlaherbe	17—350	5,6—48	59	27—77
Eigene Werte (Kohlensäureschnee)	172	—	115	—
Eigene Werte (flüssige Luft)	157	172	127	126

Besonders in der Leber fällt ein starker Unterschied auf zwischen den eigenen und den in der Literatur angegebenen Werten. Man muß hiernach einen beträchtlich größeren ATP-Gehalt in der Leber und einen mäßig höheren in der Muskulatur annehmen.

Eine graphische Darstellung soll nochmals die prozentuale Veränderung des Adenosintriphosphorsäuregehaltes veranschaulichen (Abb. 1). Am stärksten ist der Gehalt also im Blut rachitischer Ratten vermindert. Es war deshalb interessant zu untersuchen, wie sich der ATP-Spiegel nach Vitamin D-Gabe im Blut verhält.

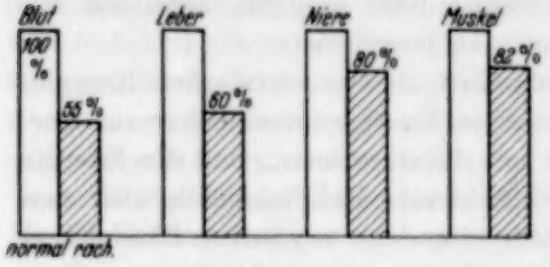


Abb. 1

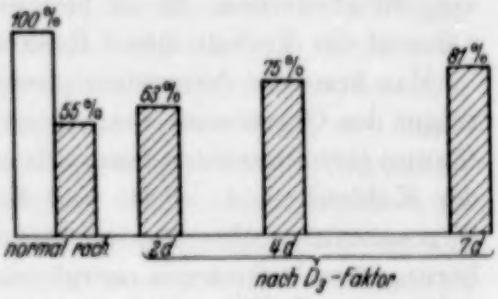


Abb. 2

Abb. 1. Abnahme des ATP-Gehaltes in Organen rachitischer Jungratten

Abb. 2. ATP-Gehalt des Blutes rachitischer Jungratten nach 2000 E D_3-Faktor

Der ATP-Gehalt steigt bei Weitergabe von rachitogener Kost innerhalb von 7 Tagen deutlich an, erreicht die Norm jedoch nicht. Eine weitere Beobachtung ist bei rachitischen Ratten wenig sinnvoll, da es danach zu Spontanheilung der Rachitis kommen kann und die Werte somit nicht mehr sicher für eine Vitamin D-Wirkung gelten können. In den übrigen Organen ist der Effekt der Vitamin D-Wirkung gleich dem im Blut. Es könnte jedoch der Einwand gemacht werden, daß es sich hierbei um Veränderungen bei der Rattenrachitis handelt, die nicht spezifisch für die Rachitis der Kinder gelten könnten. Es sei daher der signifikante ATP-Anstieg nach Vitamin D-Gabe bei 2 schwer rachitischen Kindern angeführt, die zuvor einen deutlich herabgesetzten Wert zeigten.

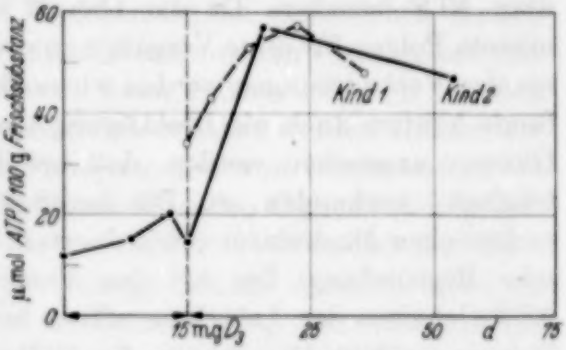


Abb. 3. ATP-Anstieg im Blut nach Vitamin D_3

2. Diskussion der Ergebnisse. Nach der Methodik der ATP-Bestimmung ist es verständlich, daß Bestimmungen in Organen ausschließlich im Tierversuch durchgeführt werden konnten. Jedoch läßt der ATP-Gehalt des Blutes Rückschlüsse auf den ATP-Gehalt der Leber zu. LÖVGREN berichtete, daß der ATP-Gehalt des Blutes bei Leberparenchymschäden regelmäßig abgesenkt ist. Dieser Befund konnte ebenfalls in eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Während bei der Lebercirrhose der ATP-Gehalt konstant niedrig lag, war der Wert bei der Hepatitis anfänglich

sehr stark erniedrigt, stieg jedoch bei Ausheilung in kurzer Zeit zur Norm an.

Die aufgefundene Störung des ATP-Haushaltes bei der Rachitis muß große Auswirkungen auf den gesamten Stoffwechsel besitzen. Es sollen deshalb nochmals kurz die bekanntesten von ATP abhängigen Reaktionen aufgeführt werden. Es ist hier allerdings nicht möglich, auch nur annähernd die Vielfalt dieser Reaktionen zu besprechen.

Man kann die Adenosintriphosphorsäure als den wichtigsten Energieträger des Organismus betrachten, dessen Energie unmittelbar zur Verfügung gestellt werden kann. Es sei nur daran erinnert, daß die Energie des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißabbaues hauptsächlich über den Citronensäurecyclus und die hiermit verbundene oxydative Phosphorylierung zum Aufbau von energiereichen Phosphatverbindungen, vor allem ATP benutzt wird. ATP wird benötigt beim Glykogen-Protein-Lipoid- und Nucleinsäureaufbau. Die Glucosephosphorylierung, die bei der Rachitis gestört sein soll, ist eine ATP-abhängige Reaktion. Die bei der Rachitis gestörte Vitamin B_1-Phosphorylierung ist ebenfalls eine ATP-abhängige Reaktion. Vor allen Dingen ist jedoch die Nierenfunktion anzuführen. In der Niere ist ATP vorwiegend in den Tubuluszellen lokalisiert. Man muß annehmen, daß die mit Energieverbrauch einhergehenden tubulären Ausscheidungs- und Rückresorptionsvorgänge ihre Energie über ATP beziehen. Da der Gehalt bei der Rachitis vermindert ist, müssen Folgen für diese Vorgänge zu erwarten sein. Bei Besprechung der renalen Veränderungen werden wir noch darauf zurückkommen. Die Befunde können auch als Bestätigung der Ansicht von Freudenberg u. György angesehen werden, daß bei der Rachitis eine „Stoffwechselträgheit" vorhanden sei. Die herabgesetzte Funktionstüchtigkeit der rachitischen Muskulatur erhält hiermit ebenfalls eine stoffwechselchemische Begründung. Die bei den Versuchen festgestellte Senkung des ATP-Gehaltes der Leber vor allem bei 5 Std durstenden rachitischen Tieren — während bei Hunger der ATP-Gehalt noch nach 20 Std konstant ist — ergibt für die höhere Gefährdung rachitischer Kinder durch Ernährungsstörungen ebenfalls eine stoffwechselchemische Begründung.

Die gefundenen Ergebnisse über die quantitativen Veränderungen des ATP-Gehaltes in den verschiedenen Organen bei der Rachitis dürfen uns jedoch nicht zu dem Schluß verleiten, daß diese Störung die Ursache der Rachitis darstelle und daß die Vitamin D-Wirkung ihren direkten Angriffspunkt in der ATP-Bildung besitze. In orientierenden Warburg-Versuchen mit Leberschnitten konnte nämlich keine Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung festgestellt werden. Hingegen zeigte sich eine herabgesetzte Atmung bei der Rachitis. Die Versuche sind bisher jedoch nicht oft genug wiederholt worden, so daß ein genauer Beweis einer späteren Arbeit vorbehalten werden muß. Ein verminderter ATP-

Gehalt ist sicher bei vielen schwereren Krankheiten nachweisbar. Er zeigt uns lediglich eine allgemeine Stoffwechselstörung an, deren Auswirkung auf den Organismus allerdings beträchtlich sein muß. Die Verminderung von ATP kann im wesentlichen durch 2 Ursachen bedingt sein. 1. Die oxydative Phosphorylierung kann entkoppelt sein. 2. Der normale Ablauf des Citronensäurecyclus kann gestört sein: a) durch verminderte Zufuhr von Substrat (Brenztraubensäure, aktivierte Essigsäure), b) durch Störung der Krebs-Kondensation (Überführung von Brenztraubensäure, die zuvor einer oxydativen Decarboxylierung unterworfen wird, mit Oxalessigsäure in Citronensäure). Hierbei wird als Intermediärprodukt aktivierte Essigsäure gebildet. An der Bildung der aktivierten Essigsäure ist als Co-Ferment Aneurinpyrophosphat beteiligt. Die Phosphorylierung von Aneurin (Vitamin B_1) soll, wie schon erwähnt wurde, bei der Rachitis gestört sein. Da diese Phosphorylierung nach Forsander jedoch eine ATP-abhängige Reaktion darstellt, läßt sich bei einem herabgesetzten ATP-Gehalt schwer unterscheiden, ob der ATP-Mangel zu einer gestörten Aneurinphosphorylierung führt oder ob der ATP-Mangel durch eine gestörte Krebs-Kondensation verursacht sein könnte. c) durch Störung innerhalb des Krebs-Cyclus.

3. Störung des Citratstoffwechsels bei der Rachitis. Bei der Rachitis ist der Citronensäuregehalt in einer Reihe von Organen verändert. Der Quotient Asche/Citronensäure im Knochen ist bei rachitischen Ratten auf das Doppelte erhöht (Nicolaysen u. Nordbø). Der Citratgehalt vermindert sich im Knochen auch dann, wenn Ratten lediglich Vitamin D-frei, jedoch calcium- und phosphorreich ernährt werden (Harrison u. Harrison, Park). Gaben von Phosphor und von Citronensäure erhöhen trotz Heilungstendenz der Rattenrachitis den Citronensäuregehalt im Knochen in viel geringerem Maße als Vitamin D (Nicolaysen, Eeg-Larsen, Burmeister). Im Knochen beträgt nun die Aconitaseaktivität (die Aconitase ist ein Ferment, das die Umwandlung von Citronensäure in Isocitronensäure katalysiert) 25% der Aktivität in der Niere, während die Isocitricodehydrase eine verschwindend geringe Aktivität aufweist. Von Dixon u. Perkins wird dieser Befund als Ursache der Anreicherung der Citronensäure im Knochen betrachtet. Zugabe von Knochenpulver zu einem aktiven Nierenhomogenat hemmt völlig den Abbau der Citronensäure. Calciumionen wirken im gleichen Sinne (Schütte). Dieser Befund würde einen Ansatzpunkt zur Erklärung des merkwürdigen Verhaltens der Citronensäure bei der Rachitis bieten. Die Ursache für die Anreicherung der Citronensäure im normalen Knochen und ihre Veränderung bei der Rachitis könnte bei der unterschiedlichen Aktivität der Isocitricodehydrase liegen. Dies würde auch eine Erklärung dafür geben, warum mit exogen zugeführter Citronensäure keine erhebliche Erhöhung der herabgesetzten Werte im Knochen zu erreichen ist. Die Erniedrigung des

Citronensäuregehaltes bei Rachitis ist auch im Blutserum festgestellt worden (Harrison u. Harrison). Bei Vitamin D-Gabe steigt der Citratgehalt im Blut (Harrison u. Harrison), in Niere und Herzmuskel, jedoch nicht in der Leber (Steenbock u. Bellin) signifikant an und kann im Serum bei großen Vitamin D-Gaben die Norm überschreiten. Nachdem Vitamin D-Gaben in vivo (De Luca und Mitarbeiter) und in vitro (De Luca u. Steenbock) eine Hemmung der Citronensäureoxydation in Nierenhomogenaten und Mitochondrien hervorrufen, ist die direkte Wirkung des D-Vitamins auf den Citronensäureabbau noch wahrscheinlicher geworden. Der in vitro-Versuch beweist aber, daß Vitamin D nicht über die Erhöhung des Calciumgehaltes, wie man nach den in vivo-Versuchen annehmen könnte, wirksam wird. Die Heilung bzw. die günstige Beeinflussung der Rachitis durch Citratgaben ist so umstritten, daß sie hier außer acht bleiben soll. Auffällig ist jedenfalls, daß die Rattenrachitis durch parenterale Citratgaben nicht beeinflußt werden kann (Nicolaysen u. Nordbø).

Wenn wir zur Frage der ATP-Verminderung bei der Rachitis zurückkehren, so geben die oben angeführten Tatsachen keine sichere Erklärung. Eine Hemmung der Citratoxydation, wie sie durch Vitamin D festgestellt wurde, müßte gerade zu einer geringeren Bildungsrate von ATP führen. Der ATP-Gehalt wird jedoch durch Vitamin D gesteigert. Als letzte Möglichkeit bleibt ein erhöhter Verbrauch von ATP im Organismus. Auch hierfür liegt jedoch kein Beweis vor. Zur Aufklärung des Tatbestandes sind weitere Arbeiten notwendig.

VII. Isotopenversuche

1. ^{32}P Versuche unter Verwendung der Hochspannungselektrophorese nach Wieland. *Vorbemerkung.* Der Isotopenversuch gibt einen Einblick in die Dynamik eines Stoffwechselgeschehens. Da die meisten Stoffwechselvorgänge sehr rasch ablaufen, stellt sich schnell ein Gleichgewichtszustand ein, der quantitative Aussagen zuläßt, so lange gleiche Mengen des radioaktiven Isotops in den verglichenen Organen vorliegen. Die unterschiedliche Bildungsrate einer Verbindung kann nur dann festgestellt werden, wenn die verglichenen Organe gleiche Mengen Gesamtaktivität enthalten.

a) Methodik (Dose u. Bresciani; Dose). *α)* Die Tiere erhalten pro 100 g Gewicht 150 μC trägerfreien ^{32}P intraperitoneal injiziert. Die Tötung erfolgt nach 2 Std durch Einbringen in flüssige Luft.

β) Der säurelösliche Extrakt wird nach der oben angegebenen Methode hergestellt. Dann erfolgt jedoch Neutralisation mit Kalilauge unter Kontrolle mit einer Glaselektrode, bis ein p_H-Wert von 7,5 erreicht ist. (Das Bicarbonat würde bei der Elektrophorese stören.)

γ) Von dem Extrakt wird eine Probe zur Aktivitätsmessung entnommen. Sodann wird der Extrakt einer Gefriertrocknung unterworfen.

δ) Elektrophorese. Nach der Trocknung wird er in 1 ml Aqua bidest. pro g Gewebe gelöst und 0,1—0,2 ml auf das Elektrophoresepapier aufgetragen. Auf einen 2. Streifen werden je 0,1 ml des gefriergetrockneten Extraktes für die Gesamt ^{32}P-Bestimmung mit derselben Pipette aufgetragen. Als Papier wird Schleicher und Schüll Nr. 2043b verwendet. Die

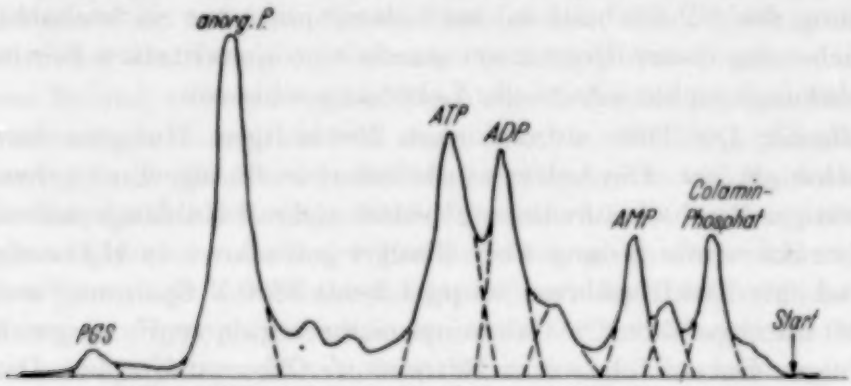


Abb. 4. Elektrophorese eines Leberextraktes bei pH 4,0

Elektrophorese erfolgt mit Eisessig-Pyridin-Puffer bei p_H 6 (100 ml Pyridin, 10 ml Eisessig auf 1 l Wasser) und p_H 4 (15 ml Pyridin, 50 ml Eisessig auf 1 l Wasser). Die angelegte Spannung beträgt 1500 Volt, das elektrische Feld 15—30 Volt/cm, die Stromstärke 80 mA, die Laufzeit 1½—2 Std. Danach wird das Papier im Trockenschrank bei 80—100 C getrocknet. Die Zählung erfolgt im Radiopapierchromatographen der Firma Friesecke & Höpfner FH 2054 unter Registrierung mit einem Schreibgerät. Die Gesamt-^{32}P-Menge des gefriergetrockneten Extraktes wird auf dieselbe Art bestimmt. Der ^{32}P-Wert des säurelöslichen Extraktes wird mit einem Glockenzählrohr in der Bleikammer gemessen.

Die Identifizierung der Substanzen führten Dose u. Bresciani und Dose mit Testsubstanzen, Elektrophoresen bei verschiedenen p_H-Werten, Aufnahme von UV-Spektren der eluierten Substanzen und Papierchromatographie durch.

b) Ergebnisse. Es sei hier zunächst zur Übersicht eine Kurve der ^{32}P-Verteilung im säurelöslichen Extrakt der Leber einer normalen Jungratte (40 g) demonstriert. Es werden hier gleiche Mengen ^{32}P im säurelöslichen Phosphat verglichen, die bei gleicher ^{32}P-Gabe an normale und rachitische Tiere im säurelöslichen Extrakt dieser Tiere nach 2 Std mit einer Schwankung von $\pm$ 10% vorhanden waren. Die energiereichen Phosphatverbindungen (ATP und ADP) erwiesen sich, wie zu erwarten, als die empfindlichsten Substanzen. So sinkt z. B. die ATP-Kurve schon einen Tag nach der Extraktbereitung praktisch auf den Nullwert ab. Obwohl die Kurven qualitativ dasselbe Ergebnis wie die enzymatischen Bestimmungen er-

brachten, sollen sie wegen zu großer quantitativer Schwankungen hier nicht verwendet werden.

Es zeigte sich jedoch eine höchst charakteristische Veränderung des ^{32}P-Einbaus in das Colaminphosphat. Der Einbau beträgt bei rachitischen Ratten nur 35% des normalen. Nach Vitamin D-Gabe erhöht sich der Einbau schon nach einem Tag und überschreitet nach 3 Tagen bereits die Norm. Besonders auffällig ist die kurze Zeitspanne, nach der eine Erhöhung des ^{32}P-Einbaus in das Colaminphosphat zu beobachten ist. Zur Sicherung dieser Ergebnisse wurde eine quantitative Bestimmung des Colaminphosphatgehalts der Leber angeschlossen.

Methodik. Die Tiere wurden nach 20stündigem Hungern durch Dekapitation getötet. Die Leber wurde sofort in flüssige Luft gebracht, in 5prozentiger Perchlorsäure homogenisiert und mit Kalilauge neutralisiert. Der Extrakt wurde sodann über Blaugel getrocknet, in H_2O aufgenommen und eine Elektrophorese bei p_H 1,9 mit 1800 V Spannung und 3 Std Laufzeit durchgeführt. Die Colaminphosphatregion wurde ausgeschnitten und eluiert. Darauf folgte eine Buttersäure-Chromatographie. Das Colaminphosphat wurde sodann durch Besprühen mit Ninhydrin identifiziert. Die Mengenbestimmung erfolgte über die Phosphorbestimmung nach Fiske u. Subbarow.

Ergebnis. Colaminphosphatgehalt der Leber: normal = 166 μmol, rachitisch = 113 μmol, Differenz = 53 μmol = 32%. Statistische Schwankung (Überschreitungswahrscheinlichkeit 0,27%): 29 μmol. Die Verminderung des Colaminphosphatgehalts liegt also deutlich außerhalb der zu erwartenden statistischen Schwankung. Der Colaminphosphatwert ist auch quantitativ in der Leber rachitischer Ratten vermindert.

Diskussion. Die Störung des Aufbaues von Colaminphosphat kann theoretisch in einem verminderten Colamingehalt der Leber bei Rachitis oder in einer Störung der Phosphorylierung liegen. Der Befund schlägt eine Brücke zu der seltenen Stoffwechselstörung der Hypophosphatasie (Rathbun), bei der die alkalische Phosphatase eine hochgradige Verminderung ihrer Aktivität zeigt. Die Aktivitätsverminderung zeigt sich sowohl im Blut als auch in anderen Organen, wobei sich jedes Organ nach Scaglione u. Lucay unterschiedlich verhält. Im Harn von Patienten, die an Hypophosphatasie leiden, tritt eine deutliche Ausscheidung von Colaminphosphat auf. (Dent, McCance und Mitarbeiter, Fraser und Mitarbeiter, McCance und Mitarbeiter, Schlesinger und Mitarbeiter). Leider liegen keine Untersuchungen über den Blutspiegel des Colaminphosphats vor.

Es sollen hier kurz die wichtigsten Befunde der Hypophosphatasie und ihre Unterschiede zur Rachitis besprochen werden. Die Hypophosphatasie muß als erbliche Erkrankung aufgefaßt werden, wobei de Toni und Mitarbeiter einen rezessiven Erbgang annehmen, der erst bei homo-

cygoten Individuen zu Skeletveränderungen führen soll. Die Krankheit manifestiert sich bereits im Säuglingsalter. Es kommt zu „rachitischen Veränderungen des Skeletsystems". In späteren Stadien tritt regelmäßig eine schwere Nierenschädigung hinzu (Rest-Stickstofferhöhung und Blutdruckerhöhung). Der pathologisch-anatomische Befund zeigt Veränderungen, die einer schweren Rachitis entsprechen. ENGFEELDT u. ZETTERSTRÖM halten die Osteoblasten für insuffizient und die von ihnen gebildete Grundsubstanz für unreif im Sinne einer fetalen Grundsubstanz. Sie benannten daher die Krankheit Osteodysmetamorphosis fetalis.

Dieser Befund weist erneut auf die Aufgabe der alkalischen Phosphatase, eine normale Grundsubstanz zu bilden, hin. Die Hypophosphatasie zeigt, und dies ist für uns wesentlich, im Gegensatz zur Rachitis, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D. Es treten außerdem Nierenerscheinungen auf, die der Rachitis entgegengesetzt sind und zum Teil einer Vitamin D-Intoxikation entsprechen. Die Phosphatrückresorption ist bei der Hypophosphatasie bei sonst zunächst normaler Nierenfunktion erhöht (RUPP u. SWOBODA). Es kommt zu Erscheinungen einer Calciumintoxikation. Bei dem Behandlungsversuch mit mittleren Tagesdosen von 50000 IE Vitamin D traten bereits Intoxikationserscheinungen auf. Die Krankheit ist merkwürdigerweise durch ACTH (DE TONI, SWOBODA) und Cortison (FRASER) günstig zu beeinflussen. Es kommt unter dieser Behandlung zu einer Normalisierung der alkalischen Serumphosphatase und einer weitgehenden Abheilung der Skeleterscheinungen. Nach Absetzen des Cortisons beobachtete FRASER sofort ein erneutes Auftreten der Krankheitserscheinungen. Mit Cortison ist jedoch auch eine Vitamin D-Intoxikation günstig zu beeinflussen, so daß FANCONI einen Antagonismus zwischen Vitamin D-Wirkung und Cortison annahm. Der Antagonismus ist jedoch nur bei der D-Intoxikation, nicht aber bei der normalen D-Wirkung zu beobachten (CRUICKSHANK u. KODICEK). Das Colaminphosphat scheint sich bei der Rachitis und der Hypophosphatasie gegensätzlich zu verhalten. Dabei ist der Schluß von der erhöhten Ausscheidung im Urin auf den erhöhten Gehalt im Organismus natürlich nur mit Vorbehalt richtig. Vitamin D erhöht in der Leber die Colaminphosphatsynthese. Über die Wirkung des Colaminphosphats im Stoffwechsel ist noch sehr wenig bekannt. Man weiß, daß in der Leber ein Ferment vorkommt, das imstande ist, mit ATP als Phosphatdonator Cholin und Colaminphosphat zu bilden. Der Gehalt der Leber an Colaminphosphat wird mit 17 mg-% angegeben (AWAPARA und Mitarbeiter) und ist gegenüber anderen organischen Phosphorverbindungen beträchtlich. Man weiß auch, daß die Rolle des Colaminphosphats nicht einfach mit der Bildung des Phosphorlipoids Kephalin zu erklären ist (CHARGRAFF u. KESTON). Hierbei wird nämlich überwiegend Glycerin zuerst mit Phosphorsäure verestert und dann erst der Phosphorsäureester mit Colamin. Der

Glycerinphosphorsäureester ist sehr viel stabiler als der Colaminester, so daß auch bei der Spaltung zuerst der Colaminrest frei wird. Somit kann die Colaminphosphatbildung auch nicht mit der Spaltung von Colamin-Kephalin erklärt werden (Dawson u. Ansell, Ansell u. Dawson).

In neuerer Zeit konnten Kamalian u. Barsegian einen deutlichen Einfluß von Colamin und Colaminphosphat auf den Phosphorstoffwechsel nachweisen. So fand sich, daß parenterale Gaben von Colaminhydrochlorid in Dosen von 6—60 mg/kg Körpergewicht bei normalen Hunden die Phosphorausscheidung im Urin um das 130fache verringern, d. h. daß die Rückresorption des Phosphors in den Nieren durch Colamin enorm gesteigert wird. Es sei hier wieder auf die bei der Hypophosphatasie gesteigerte Phosphatrückresorption und die hohe Gefährdung durch Vitamin D-Gaben zurückverwiesen. Die Autoren fanden weiter, daß sich der Blutspiegel des Phosphors nicht wesentlich erhöht und schlossen daraus auf eine Verschiebung des Phosphors in die Organe (Knochen, Leber, Milz usw.). Mit ^{32}P-Versuchen konnten die Autoren diese Annahme bestätigen. Auffällig ist hierbei wiederum die Abnahme der ^{32}P-Aktivität bei sehr hohen Colamingaben (600 mg/kg) im Knochen. Hier ergeben sich gewisse Parallelen zur sogenannten Hypervitaminosis-D-Rachitis. Die ^{32}P-Aktivität erhöht sich nach Colamingaben besonders in den energiereichen Phosphorverbindungen (ATP, Kreatinphosphorsäure) und Phosphorlipoiden. Die ^{32}P-Ausscheidung im Stuhl geht unter Colamineinwirkung um das 4fache zurück. In einer weiteren Arbeit fanden Kamalian u. Barsegian eine Verminderung der alkalischen Phosphataseaktivität unter der Einwirkung von Colamin und Colaminphosphat. Cholin und seine Derivate wiesen im Gegensatz zu Colamin keinerlei Wirkung auf. Nach diesen Ergebnissen und der von uns gefundenen Colaminphosphatverminderung in der Leber bei Rachitis liegt es nahe, Colamin und Colaminphosphat eine Wirkung auf den Phosphorstoffwechsel zuzusprechen, die in enger Verbindung mit der rachitischen Stoffwechselstörung steht.

2. ^{35}S-Autoradiographien. Bei Besprechung des ^{35}S-Einbaues in die Chondroitinschwefelsäure des Knorpels blieb die Frage offen, ob diese Einbaustörung auf das Skeletsystem beschränkt ist. Es wurden deshalb ^{35}S-Autoradiographien in Querschnitten des gesamten Tieres angefertigt.

Methodik. Jungratten (40 g) wurde je 250 μC trägerfreier ^{35}S als Sulfatschwefel intraperitoneal injiziert. Die Tötung erfolgte nach 16 Std mit Äther. Die Tiere wurden sodann in der Tiefkühltruhe eingefroren und danach in Scheiben zerschnitten. Die Scheiben wurden auf Mikroteströntgenfilm der Firma Schleussner aufgebracht. Die Entwicklung der Filme erfolgte nach 2 Tagen. Man erkennt deutlich den stark unterschiedlichen ^{35}S-Gehalt in den verschiedenen Organen außerhalb des Skelet-

systems. Rachitische Tiere bauen also insgesamt weniger Sulfatschwefel in den Organismus ein als normale. Wir wissen, daß Sulfatschwefel fast ausschließlich in die Mucopolysaccharide, jedoch nur schlecht oder gar

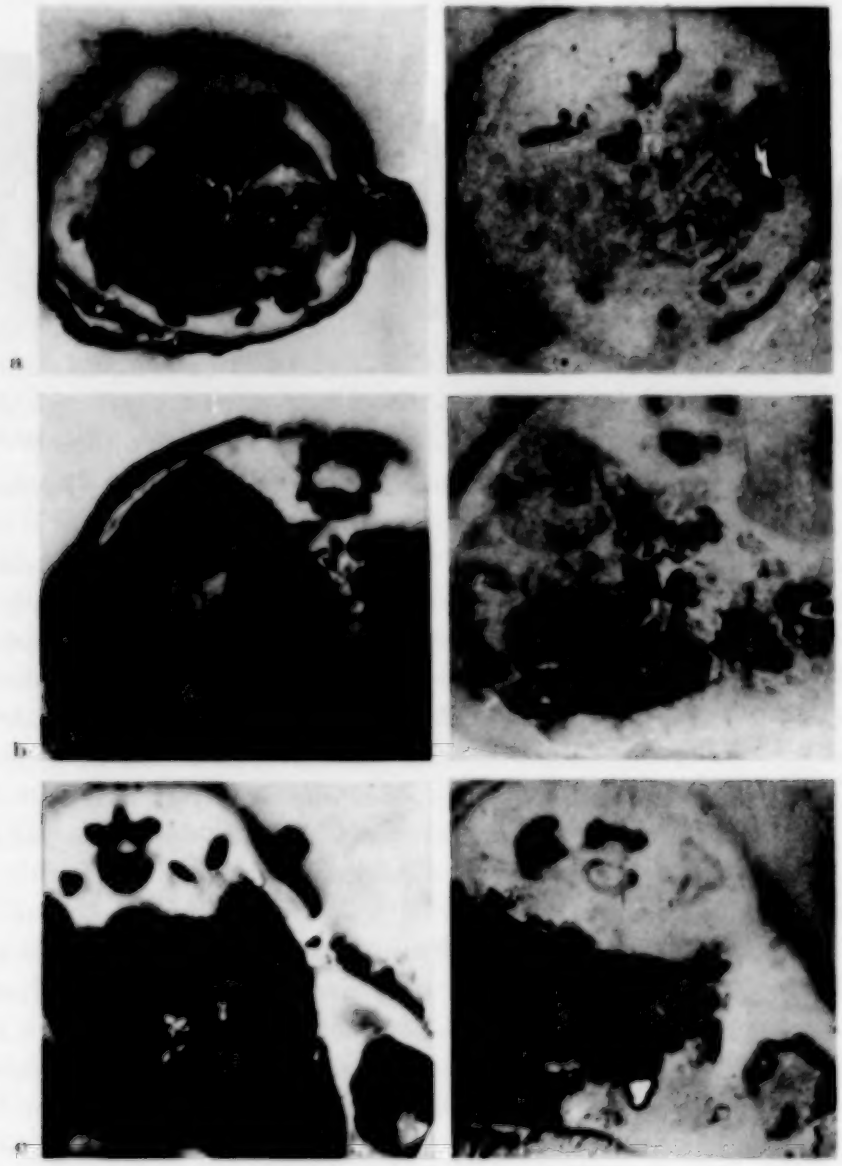


Abb. 5a—c. ^{35}S-Kontakt-Autoradiographien von normalen und rachitischen Ratten im Querschnitt. a Thorax, b Nierenregion, c Abdomen + Femur. Links normal, rechts rachitisch

nicht in andere organische Schwefelverbindungen (z. B. Aminosäuren) eingebaut wird. Der hier gezeigte Versuch erlaubt lediglich eine grobe Orientierung. Genauere stoffwechselchemische Arbeiten sind unbedingt notwendig, um den Sachverhalt zu klären. Es ist jedoch festzuhalten, daß der Einbau von Sulfatschwefel bei der Rachitis auch außerhalb des Skeletsystems gestört ist.

D. Störung einzelner Organe und Organfunktionen bei der Rachitis und ihre Beeinflussung durch Vitamin D

Die hier zu besprechenden Störungen der Calcium- und Phosphorresorption im Darm, der Nierenfunktion und Nebenschilddrüsentätigkeit sind erst in neuerer Zeit in zusammenfassenden Arbeiten behandelt worden. Es soll hier deshalb lediglich ein kurzer Überblick gegeben und versucht werden, diese Störungen in das Gesamtbild der Stoffwechselveränderungen einzuordnen. Für die Calciumresorption wird auf die Arbeiten von Grab (1953), Nicolaysen u. Eeg-Larsen (1953, 1956), Klinke (1950), Hungerland (1956), Hövels u. Reiss (1959), für die Nierenfunktion auf Reubi (1958), Hövels u. Reiss (1959), für die Nebenschilddrüse auf Albright u. Reifenstein (1948), Hanssler (1953, 1954) sowie Hövels u. Reiss (1959) verwiesen.

I. Die Resorptionsstörung von Calcium und Phosphor im Darm

Schon früh wurden, insbesondere von der mangelhaften Calciumsalzablagerung im Knochen ausgehend, Calciumresorptionsversuche bei Rachitis durchgeführt. Als erster fand Schabad (1909) eine Calciumresorptionsstörung bei Rachitis. Birk u. Orgler beschrieben 1911 eindeutig die günstige Wirkung von Lebertran auf die Calciumresorption von rachitischen Kindern. Eingehend befaßte sich dann Orgler mit diesem Problem. In der Folgezeit wurde die Resorptionsverminderung in Arbeiten von Nicolaysen, Nicolaysen u. Eeg-Larsen, Albright und Mitarbeitern, Harrison u. Harrison und v. a. mehr bestätigt und ihre Beeinflussung durch Vitamin D quantitativ erfaßt. Die ebenfalls gefundene Phosphatresorptionsstörung und ihre Beeinflussung durch Vitamin D, die von Rominger als primär betrachtet wurde, wird nach den oben genannten Untersuchungen als sekundär angesehen. Nicolaysen beobachtete auch bei phosphorfreier Ernährung eine signifikante Erhöhung der Calciumresorption nach Vitamin D-Gaben. Er konnte dies auch an isolierten Darmschlingen nachweisen. Bei den Resorptionsversuchen muß eine Tatsache berücksichtigt werden: Der Calciumgehalt in den Weichteilen ist gegenüber dem Phosphorgehalt äußerst gering. So enthält z. B. Muskelgewebe 0,220 g-% Phosphor und 0,007 g-% Calcium Leber 0,210 g-% Phosphor und 0,012 g-% Calcium, Knochen 5,05 g-% Phosphor und 11,0 g-% Calcium. Der Organismus hat also außerhalb des Skeletsystems, selbst wenn man nur die anorganischen Phosphatwerte nimmt, eine ungleich größere Reserve an Phosphat als an Calcium, das zudem im Knochen im Verhältnis Phosphor zu Calcium 1 : 2 abgelagert wird. Die anorganischen Phosphatwerte liegen in den Geweben schwer rachitischer Ratten mit stark abgesenkten Serumphosphatwerten im Bereich der Norm oder etwas darüber, wie in eigenen Versuchen gezeigt

werden konnte. Der rachitische Organismus dürfte bei phosphorfreier Ernährung nach Vitamin D-Gabe und Wiederauftreten der Verknöcherung zumindest die Möglichkeit haben, auf einen Teil dieser Phosphorreserve zurückzugreifen, während für Calcium diese Möglichkeit kaum bestehen dürfte. Wenn wir jedoch eine Wirkung des D-Vitamins auf das Skeletsystem im Sinn einer erhöhten Verkalkungsbereitschaft annehmen, so muß, wenn einerseits Calcium in Skelet abgelagert wird und andererseits die Calciumionen im Blut nicht stärker absinken sollen, eine erhöhte Calciumresorption primär gewährleistet sein. Für die Phosphatresorption besteht zunächst keine so wesentliche Bedingung. Es soll damit nicht etwa die Wirkung des D-Vitamins auf die Calciumresorption im Darm bestritten werden, die schon durch die Hypercalcämie bei der Vitamin D-Intoxikation sehr wahrscheinlich wird. Die Calciumresorption ist jedoch nach dem Angeführten eine zu fordernde Reaktion der Vitamin D-Wirkung. Die fehlerhafte Resorption kann sicher als eine bei der Rachitis vorkommende Fehlregulation gedeutet werden, wobei allerdings der Mechanismus völlig ungeklärt ist. Daß diese Fehlregulation nicht die einzige Bedingung der Rachitis sein kann, beweist schon die Tatsache, daß mit parenteralen Calciumgaben keine Heilung der Rachitis zu erzielen ist. Ebensowenig kann die mit calciumreicher und phosphorarmer Nahrung erzeugte Rattenrachitis, die so viele, wenn auch nicht alle Merkmale mit der menschlichen Rachitis gemeinsam hat, hiermit erklärt werden. Auch eine primäre Phosphorresorptionsstörung würde die Entstehung einer Rachitis nicht erklären. Auffällig ist der bereits erwähnte Befund von Kamalian u. Barsegian, daß nach Colamingabe die Phosphorausscheidung im Darm um das 4fache vermindert ist.

II. Die Störung der Nierenfunktion bei der Rachitis

1. Die Phosphatrückresorptionsstörung. Bereits Schloss (1917) beobachtete eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin von rachitischen Brustkindern, während er bei rachitischen Flaschenkindern keine Erhöhung der Phosphatausscheidung finden konnte. Auch diese Tatsache ist in neuerer Zeit durch vielfältige Untersuchungen bestätigt worden (Klein u. Gow, Harrison, Stalder). Die bei der Rachitis erhöhte Phosphatclearence wird durch Vitamin D vermindert (Klein u. Gow, Harrison). Die Verminderung der Phosphatclearence wird auf die Verbesserung der Phosphatrückresorption in den Nierentubuli zurückgeführt (Harrison u. Harrison). Bei normalen Personen wird die Phosphatrückresorption durch Vitamin D nicht beeinflußt (Albright u. Reifenstein, Chu und Mitarbeiter, Klein u. Gow, Rupp u. Swoboda). Bei der rachitogenen Tetanie wird die Phosphatclearence durch Vitamin D gesteigert (Stalder). Bei Hyperparathyreoidismus läßt sich die Phosphatausscheidung durch Vitamin D-Gabe vermindern (Rupp u. Swoboda). Große Dosen von

Vitamin D erhöhen die Phosphatausscheidung bei Hypoparathyreoidismus (Albright u. Mitarbeiter; Howard; Crawford und Mitarbeiter). Klein u. Gow sowie Lang stellten die Hypothese auf, daß Vitamin D die Nierenfunktion über die Beeinflussung der Nebenschilddrüsenaktivität beeinflußt. Eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin ist jedoch ein sehr allgemeines Symptom. Schon Mayerhofer (1913) berichtete über die vielfältigen Möglichkeiten der erhöhten Phosphatausscheidung im Urin von Säuglingen. So ist in dieser Arbeit bereits angegeben, daß viele Erkrankungen mit einer erhöhten Phosphatausscheidung einhergehen. Die Verhältnisse bei der D-resistenten Rachitis bringen ebenfalls keine Klärung dieser Frage. Die D-resistente Rachitis wurde zuerst von Albright und Mitarbeitern (1937) beschrieben. Die Krankheit geht mit erhöhten alkalischen Phosphatasewerten, erniedrigten anorganischen Phosphatwerten im Blut und typischen rachitischen Skeletveränderungen einher. Sie kann mit großen Vitamin D-Gaben günstig beeinflußt werden, jedoch tritt nach Swoboda eine Heilung mit Abfall der erhöhten Phosphatasewerte und Anstieg des anorganischen Serumphosphats erst nach gleichzeitiger Cortisongabe ein. Die Krankheit wurde von Fanconi (1951) wegen der erhöhten Phosphatausscheidung im Urin als Phosphatdiabetes bezeichnet. Fanconi stellte die Hypothese auf, daß es über den ständigen Phosphatverlust im Urin zur Hypophosphatämie käme und hierdurch letzten Endes zur Entkalkung des Skeletsystems. Gegen diese Hypothese sprechen Befunde, die von Linneroth und Mitarbeitern bei Untersuchungen der ihnen erreichbaren schwedischen Fälle von D-resistenter Rachitis erhoben werden konnten. Es fanden sich nämlich 2 Familien, deren erkrankte Angehörige bei einwandfrei rachitischen Zeichen ständig einen normalen Serumphosphatwert aufwiesen. Die alkalische Phosphatase war hierbei stets erhöht. Man könnte vermuten, daß hier das Gegenstück zur Hypophosphatasie vorliegt. Auffällig ist, daß solche Patienten höchste Vitamin D-Gaben (Swoboda berichtet von einem Patienten, der innerhalb 6 Monaten 3000 mg D_2 und D_3 oral und intravenös ohne Intoxikationszeichen erhielt) gut vertragen, während bei der Hypophosphatasie bereits nach Tagesdosen von 1,2 mg schwerste Intoxikationszeichen beobachtet wurden.

Nach den schon angeführten Arbeiten von Kamalian u. Barsegian könnte man vermuten, daß die erhöhte Phosphatausscheidung im Urin durch einen Mangel an Colamin oder Colaminphosphat bedingt ist, und somit die D-resistente Rachitis das genaue Gegenstück der Hypophosphatasie wäre. Die enorm gute Verträglichkeit von Vitamin D im Gegensatz zur Hypophosphatasie deutet in dieselbe Richtung. Zumindest ist zu erwarten, daß die D-resistente Rachitis durch Colamin bzw. Colaminphosphatgaben günstig zu beeinflussen ist. Diesbezügliche Versuche laufen zur Zeit.

2. Die Aminosäurenrückresorptionsstörung. Ein Teil der bei der Rachitis vermehrt ausgeschiedenen organischen Säuren (HOTTINGER) konnte von HUISMAN, JONXIS u. SMITH als Aminosäuren identifiziert werden. Die Aminoacidurie bei der Rachitis und ihr Rückgang nach Vitamin D-Gabe ist inzwischen in zahlreichen Arbeiten bestätigt worden. Die Aminoacidurie soll nach HUISMAN ebenfalls auf einer Störung der tubulären Rückresorption beruhen. Sie ist nicht bei allen rachitischen Kindern zu beobachten und besitzt keine Beziehung zur Intensität der rachitischen Störung (BIZERTE und Mitarbeiter). Ihre Ursache ist unklar.

III. Die Veränderung der Nebenschilddrüse bei der Rachitis

Die Beobachtung über Funktionsänderungen der Nebenschilddrüse gründen sich weitgehend auf pathologisch-anatomische Befunde, da routinemäßige Bestimmungen des Parathormons noch nicht durchgeführt werden können. Die bei der Rachitis beobachteten Veränderungen sprechen für einen erhöhten Funktionszustand der Drüse. Der Schluß von einer histologischen Veränderung auf die Höhe der Hormonausscheidung ist jedoch nur unter Vorbehalt richtig. Nach Vitamin D-Gabe gehen die histologischen Zeichen des erhöhten Funktionszustandes zurück. Das Nebenschilddrüsenhormon reguliert über das Skeletsystem den Serumcalciumspiegel (MCLEAN). Die Hypothese von ALBRIGHT und REIFENSTEIN, daß die verminderte Calciumresorption im Darm über einen verminderten Serumcalciumspiegel zur Aktivierung der Nebenschilddrüse und damit nach ihrer Hypothese zu einer erhöhten Phosphatausscheidung in der Niere führen würde, die ihrerseits die rachitischen Veränderungen am Skeletsystem hervorrufen soll, kann heute nicht länger aufrecht erhalten werden. Man muß die Frage, auf welche Weise die Nebenschilddrüse in das Stoffwechselgeschehen bei der Rachitis eingreift, noch offen lassen. Interessant sind die von WHITHEAD und Mitarbeitern (1959) erhobenen Befunde, daß die ^{32}P-Aufnahme in den Knochen unter Parathormonwirkung deutlich herabgesetzt ist. Die Verminderung der Aufnahme beträgt in den subperiostalen Bezirken 71%, in der Compacta 41%. Die ^{32}P-Aufnahme ist also in den aktivsten Wachstumsbezirken des Knochens am stärksten herabgesetzt. 16 Std nach Parathormongabe ist die ^{32}P-Aufnahme in das anorganische Phosphat nur sehr wenig verändert, während die Aufnahme in die Adenosintriphosphorsäure nur 55% beträgt. Wiederholte Injektionen senken die ^{32}P-Aufnahme in die Adenosintriphosphorsäure nicht unter 52%, während dann die Aufnahme in das anorganische Phosphat abnimmt. Als Ursache dieser Adenosintriphosphorsäureveränderung unter Parathormonwirkung wird eine Störung innerhalb des Krebs-Cyclus angenommen. Die Störung soll zwischen Citrat und α-Ketoglutarsäure sowie α-Ketoglutarsäure und Bernsteinsäure lokalisiert sein.

Zusammenfassung

Zunächst seien nochmals die bei der Rachitis gefundenen Störungen aufgezählt:

1. Allgemeinstörungen und humorale Störungen.
a) Acidotische Stoffwechsellage,
b) herabgesetzte anorganische Phosphatwerte im Blut bei normalen Werten in den Weichteilen,
c) Steigerung der alkalischen Phosphataseaktivität,
d) Herabsetzung der Adenosintriphosphorsäurewerte in Blut, Leber, Niere und Muskulatur,
e) Herabsetzung der Colaminphosphatbildung in der Leber,
f) Hemmung der Glycolyse im Blut,
g) Hemmung der Vitamin B_1-Phosphorylierung.

2. Störungen am Skeletsystem.
a) Mangelhafte Calciumsalzablagerung,
b) fehlende Orientierung der Apatitkriställchen in der Längsachse der kollagenen Fibrillen,
c) fehlerhafte Grundsubstanzbildung,
d) Zellstoffwechselstörung in proliferierenden Knorpelzellen und Osteoblasten.

3. Darmresorptionsstörung.
Die Resorption von Ca und sekundär von Phosphat ist bei der Rachitis vermindert.

4. Nierenfunktionsstörungen.
a) Erhöhte Phosphatclearence,
b) Aminoacidurie.

5. Nebenschilddrüse.
Wahrscheinlich erhöhte Hormonproduktion.

Schon diese Zusammenstellung zeigt die vielfältigen bisher gefundenen Störungen bei der Rachitis. Die eigenen Resultate (Adenosintriphosphorsäureverminderung, Colaminphosphatverminderung, histologische nachweisbare Veränderungen a) bei der Grundsubstanzbildung und b) an Knorpelzellen) sprechen im Zusammenhang mit den bisher bekannten Tatsachen ganz eindeutig für die Allgemeinstörung des Stoffwechsels. Die Adenosintriphosphorsäureverminderung bei der Rachitis muß vielfältige Auswirkungen auf den Gesamtstoffwechsel besitzen. Die gestörte Vitamin B_1-Phosphorylierung und die Störung der Glucosephosphorylierung könnten hierdurch bedingt sein. Bei dem herabgesetzten Wert in der Niere ist eine Nierenfunktionsstörung durchaus möglich. Sie müßte sich gerade in der tubulären Rückresorption auswirken, für die ATP der wichtigste Energieträger ist. Die Verminderung der Adenosintriphosphorsäure stellt

wahrscheinlich keine primäre Veränderung im Sinn einer direkten Wirkung des D-Vitamins auf die Bildung dieser Verbindung dar, so groß die Auswirkung dieses „ATP-Mangels" auch sein mag. Als interessanter Nebenbefund zeigte sich bei rachitischen Tieren eine Abhängigkeit des ATP-Gehaltes vom Wassermangel im Gegensatz zum Hungerzustand, bei dem der Wert über lange Zeit konstant bleibt, ein Befund, der einen Grund für die klinisch bekannte Tatsache der erhöhten Gefährdung rachitischer Säuglinge durch Ernährungsstörungen gibt.

Sehr interessant scheint die Störung der Colaminphosphatbildung in der Leber zu sein, die bei der Rachitis auf 35% der Norm abfällt und sich nach Vitamin D-Gabe bereits nach einem Tage erhöht, um nach 3 Tagen die Norm zu überschreiten. Dieser Befund schlägt eine Brücke zur Störung der Hypophosphatasie, bei der große Mengen Colaminphosphat im Urin ausgeschieden werden. Bei dieser Störung findet sich außerdem eine Überempfindlichkeit gegen Vitamin D, während bei Krankheiten, die mit einer stark gesteigerten Aktivität der alkalischen Phosphatase einhergehen (insbesondere die D-resistente Rachitis), selbst bei höchsten Vitamin D-Dosen praktisch keine Intoxikationszeichen festgestellt werden können. Über die Stoffwechselwirkung des Colaminphosphats ist noch sehr wenig bekannt. Vor allem auf diesem Gebiet sollen weitere Versuche durchgeführt werden. Die aufgefundenen Störungen am Skeletsystem weisen unbedingt auf eine Beteiligung des Zellstoffwechsels von Osteoblasten und Knorpelzellen beim rachitischen Krankheitsprozeß hin.

Literatur

Albright, F., A. Butler and E. Bloomberg: Rickets resistant to vitamin D-therapy. Amer. J. Dis. Child. **54**, 529 (1937).

— E. Bloomberg, T. G. Drake and H. W. Sulkowitch: A comparison of the effects of AT 10 (dihydro-achysterol) and vitamin D on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyreoidism. J. clin. Invest. **17**, 317 (1938).

— and H. W. Sulkowitch: The effect of vitamin D on calcium and phosphorus metabolism. Studies on four patients. J. clin. Invest. **17**, 305 (1938).

— and E. C. Reifenstein: Parathyreoid glands and metabolic bone disease. Baltimore: William & Wilkins Comp. 1948.

Ansell, G. B., and R. M. C. Dawson: Ethanolamine O-Phosphoric Acid in Rat Brain. Biochem. J. **50**, 241 (1952).

Awapara, J., A. J. Landua and R. Fuerst: Free aminoethylphosphoric ester in rat organs and human tumors. J. biol. Chem. **183**, 545 (1950).

Baldwin, F. M., V. E. Nelson and C. H. MacDonald: The influence of vitamin D deficiency of gaseous exchange in chicks. Amer. J. Physiol. **85**, 482 (1928).

Beisenherz, G., H. J. Boltze, Th. Bücher, R. Czok, K. H. Garbade, E. Meyer-Arendt u. G. Pfleiderer: Diphosphofructose-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase und Pyruvat-Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang. Z. Naturforsch. **8b**, 555 (1953).

Birk, W., u. A. Orgler: Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **9**, 544 (1910).

Bizerte, G.: Etude analytique des acides aminés urinaires dans le rachitisme commun de l'enfance. Ann. franç. Pédiat. **12**, 988 (1955).

Boettge, K., K. H. Jaeger u. H. Mittenzwei: Das Adenylsäuresystem. Neuere Ergebnisse und Probleme. Aulendorf: Editio Cantor 1957.

Bomskov, C.: Methodik der Vitaminforschung, S. 71. Leipzig: Thieme 1935.

Brock, J., u. A. Welcker: Rachitisstudien II. Weiterer Beitrag zur Glykolysefrage. Z. Kinderheilk. **43**, 193 (1927).

Bücher, Th.: Phosphatübertragendes Gärungsferment. Biochim. biophys. Acta **1**, 292 (1947).

Burmeister, W.: Über den Citronensäure-Gehalt im Knochen bei Rachitisheilung (Tierexperimentelle Untersuchungen). Z. Kinderheilk. **73**, 312 (1953).

Castro, F. de: Trab. Lab. Invest. biol. Univ. Madr. **23**, 472 (1925) und **26**, 215 (1930), z. n. G. H. Bell: Bone as a mechanical engineering Problem, in G. H. Bourne: The biochemistry and physiology of bone. New York: Academic Press Inc. 1956.

Chargraff, E., and A. S. Keston: The metabolism of aminoethylphosphoric acid, followed by means of the radioactive phosphoric isotope. J. biol. Chem. **134**, 515 (1940).

Chu, H. I., S. H. Liu, H. G. Hsu, H. C. Chao and S. H. Cheu: Calcium, phosphorus, nitrogen and magnesium metabolism in normal young chinese adults. Chin. med. J. **59**, 1 (1941).

Cohn, W. E., and D. M. Greenberg: Studies in mineral metaboism with the aid of artificial radioactive isotopes. III. The influence of vitamin D on the phosphorus metabolism of rachitic rats. J. biol. Chem. **130**, 625 (1939).

Crawford, J. D., D. Gribetz and N. B. Talbot: Mechanism of renal tubular phosphate reabsorption and the influence thereon of vitamin D in completely parathyreoid-ectomized rats. Amer. J. Physiol. **180**, 156 (1955).

Cruickshank, E. M., and E. Kodicek: Vitamin D balance and distribution in rats given a massive dose of ergocalciferol Part. I: Experimental results. Biochem. J. **54**, 337 (1953).

— — Effect of cortisone on toxicity of vitamin D_2 in rats. Proc. Nutr. Soc. **16**, 14 (1957).

Dawson, R. M. C., and G. B. Ansell: Studies on the Origin of Ethanolaminophosphoric Acid in Brain Tissue. Biochem. J. **49**, 24 (1951).

Dent, C. E., and H. Harris: Hereditary forms of rickets and osteomalacie. J. Bone Jt Surg. **38 B**, 204 (1956).

Dippelt, W.: Die Bedeutung der Kalkstoffwechselstörung für die Entstehung der Rachitis. Münch. med. Wschr. **57**, 2121 (1911).

Dose, K., u. F. Brescіani: Über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Zellstoffwechsel. II. Die Beeinflussung des Phosphor- und Energiestoffwechsels von isoliertem Gewebe durch Röntgenstrahlung. Biochem. Z. 1959, im Druck.

Eger, W.: Skelettsystem, Epithelkörperchen und Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. **74**, 303 (1949).

Engfeeldt, B., and R. Zetterström: Osteodysmetamorphosis fetalis. A clinical-pathological study of a congenital disease with retarded growth, hypophosphatasemia und renal damage. J. Pediat. **45**, 125 (1954).

Fanconi, G.: Über chronische Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **81**, 908 (1951).

— Nebenschilddrüsen, Knochen und Nieren mit besonderer Berücksichtigung der Nieren. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62**, 423 (1956).

— u. P. Girardet: Familiärer persist. Phosphatdiabetes mit D-vitaminresistenter Rachitis. Helv. paediat. Acta **7**, 409 (1952).

Felder, J., u. K. Schreier: Hypophosphatasie. Mschr. Kinderheilk. **103**, 437 (1955).

Fiske, C. H., and U. Subbarow: The colorimetric determination of phosphorus. J. biol. Chem. **66**, 375 (1925).

Follis, R. H.: Diseases, particularly of bone, associated with derangements of calcium and phosphorus metabolism. Metabolic Interrelations Transactions of the 5th Conference, p. 196. New York: Josiah Macy jr. Foundation 1953.

Forbes, G. B.: Diskussionsbemerkung. Amer. J. Dis. Child. **92**, 461 (1956).

Fraser, D.: Hypophosphatasia. Amer. J. Med. **22**, 730 (1957).

— Diskussionsbemerkung. Amer. J. Dis. Child. **92**, 494 (1956).

— E. R. Yendt and P. H. E. Christie: Metabolic abnormalities in hypophosphatasia. Lancet **1955/I**, 286.

Freudenberg, E.: Rachitis and Tetanie. In Pfaundler u. Schlossmann: Handbuch der Kinderheilk., IV. Aufl., 1. Bd., S. 727. Berlin: Vogel 1931.

— Cystinosis in Cystin Disease (Lignac's Disease) in Children. Advanc. Pediat. **4**, 265 (1949).

— Weitere Beobachtungen zur Frage der „Cystinosis". Ann. paediat. (Basel) **182**, 85 (1954).

— u. P. György: Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis. Münch. med. Wschr. **1**, 422 (1922).

— — Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Knochens. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **24**, 17 (1923).

— u. A. Welcker: Rachitisstudien I. Glykolyse. Z. Kinderheilk. **41**, 466 (1926).

— u. H. Goetz: Die Stoffwechselwirkung des D-Vitaminstoßes bei Rachitis und Tetanie. Ann. paediat. (Basel) **153**, 233 (1939).

— — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe I—X. Biochem. Z. **110**, 299 (1920); **115**, 96 (1921); **118**, 50 (1921); **121**, 131, 142 (1921); **124**, 299 (1921); **129**, 134, 138 (1922); **142**, 407 (1923); **147**, 191 (1924).

Funk, C.: Vitamine und Avitaminosen. Wiesbaden: Bergmann 1914.

Gamble, J. L.: The chemistry findings in rickets. Boston med. J. **197**, 373 (1927).

Glisson, F.: De rachitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur. London 1950.

Gordonoff, T., u. W. Minder: Versuche mit dem Calciumisotop ^{45}Ca an rachitischen u. mit Vitamin D geheilten Ratten. 2. Mitteilung. Int. Z. Vitaminforsch. **23**, 504 (1952).

Grab, W.: Pharmakologie des Vitamin D. Mschr. Kinderheilk. **101**, 163 (1953).

György, P.: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie nebst Bemerkungen zu ihrer Pathogenese und Ätiologie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **36**, 752 (1929).

— Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphor im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **99**, 1 (1922).

— Das Säurenbasengleichgewicht im Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. I. H-Ionenkonzentration und CO_2-Gehalt. Z. Kinderheilk. **41**, 700 (1926).

Hanssler, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Nebenschilddrüsenmorphologie und -funktion zur Vitamin D-Wirkung. Z. ges. exp. Med. **121**, 209 (1953).

— Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Nebenschilddrüse bei diätetisch erzeugter Rachitis und Tetanie. Z. ges. exp. Med. **123**, 91 (1954).

— Experimentelle Untersuchungen über die Rachitisbeeinflussung durch Nebennierenrindenhormone. Z. ges. exp. Med. **128**, 76 (1956).

Harrison, H. E.: Mechanism of action of vitamin D. Pediatrics **14**, 285 (1954).

Harrison, H. E., and H. C. Harrison: Vitamin D and citrate metabolsm: Studies on rachitic infants. Yale J. Biol. Med. **24**, 273 (1952).
— — Studies with Radiocalcium: The intestinal Absorption of Calcium. J. biol. Chem. **24**, 273 (1952).
— — and E. Park: Vitamin D and citrate metabolism Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. Amer. J. Physiol. **192**, 432 (1958).
Hentschel, H.: Fermentstudien zur Rachitis. 38. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Budapest 11.—15. 9. 1927, 335 (1927).
Hess, A. F., M. Weinstock and M. Helman: The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol I. J. biol. Chem. **63**, 305 (1925).
— and M. A. Lundhagen: A seasonal tide of blood phosphate in infants. J. Amer. med. Ass. **79**, 2210 (1922).
— and M. Weinstock: Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. J. biol. Chem. **62**, 301 (1924). — J. Amer. med. Ass. **83**, 1845 (1924).
Hofmann-Credner, D., W. Rupp u. W. Swoboda: Untersuchungen der Phosphorsäure-Ester mit Radio-Phosphor und Papier-Ionophorese. Arch. Kinderheilk. **150**, 221 (1955).
Holloway, B. W.: The determination of adenosine-triphosphate by means of phosphoglyceric acid kinase. Arch. Biochem. **52**, 33 (1954).
Hottinger, A.: Studien über den Säuren-Basenhaushalt im kindlichen Organismus. Mschr. Kinderheilk. **30**, 497 (1925).
Howard, J. E.: Normal calcium and phosphorus transport and body fluids homeostasis. Metabolic. Interrelations Trans. 5th Conference, p. 11. New York: Josiah Macy jr. Foundation 1953.
Howland, J., and B. Kramer: Calcium and phosphorus Metabolismus in the serum in relation to rickets. Amer. J. Dis. Child. **22**, 105 (1921).
Hövels, O., u. D. Reiss: Physiologie und Stoffwechsel des D-Vitamins. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **11**, 206 (1959).
Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1957.
— u. E. Homann: Zur Frage des Einflusses von Vitamin D und Epithelkörperhormon auf den Kalkhaushalt. Z. ges. exp. Med. **74**, 258 (1930).
Huisman, T. H. J.: Aminozuurnuitscheiding en vitamine deficienties. Voeding **15**, 527 (1954).
Huldschinsky, K.: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. Dtsch. med. Wschr. **45**, 712 (1919).
Hungerland, H.: Wasserhaushalt und Mineralstoffwechsel. In A. Adam: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.
— Calcium- und Phosphorstoffwechsel. In: Zöllner-Thannhauser Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Aufl., S. 865. Stuttgart: Thieme 1957.
Iversen-Lenstrup, P.: On Blodets Fosforindhold hos Smaalbörn. 1. Norsk Paediatr. Korpr. 1919.
Jonxis, J. H. P.: Aminoaciduria in scurvy and rickets. Maandschr. Kindergeneesk. **22**, 303 (1954).
Kamalian, C. V., u. C. V. Barsegian: Effekt von Colamin auf den Phosphorstoffwechsel. Biohimija **22**, 971—975 (1957).
— — Effekt von Colamin und seinen Derivaten auf die Phosphataseaktivität. Biohimija **24**, 1070—1073 (1959).
Klein, R., and R. G. Gow: Interaction of parathyreoid hormone and vitamin D on the renal excretion of phosphate. J. clin. Endocr. **13**, 271 (1953).

Klinke, K.: Probleme des Calciumstoffwechsels und der Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **98**, 113 (1950).

Kramer, V. v., B. Landtman and P. E. Simola: In vitro studies on the Role of Vitamin D in the metabolism of calcium and phosphorus in rat bone. Acta physiol. scand. **1**, 285 (1940).

Küttner, R.: Beiträge zur Lehre von der Rachitis. J. Kinderkrankh. **27**, 34 (1856).

Landsberger, M.: Über die Ausscheidung von organischen Säuren im Säuglingsharn. Z. Kinderheilk. **39**, 597 (1925).

Lanman, J. T.: Hypophosphatasia — a newly recognized disease. J. Pediat. **47**, 509 (1955).

Leucutia, T.: Hypophosphatasia (Editorial). Amer. J. Roentgenol. **73**, 485 (1955).

Linneroth, K., B. Hallgren, K. Palmén and R. Zetterström: Primary (genuine) vitamin D resistant rickets. Acta paediat. (Uppsala) **47**, 568 (1958).

Lövgren, O.: Rheumatoid arthritis and liver. Ann. Med. intern. Fenn. **42**, 42 (1953).

— Concentration of adenine in red blood cells in cirrhosis of liver. Acta haemat. (Basel) **12**, 35 (1954).

Lohmann, K., u. L. Jendrassik: Kolorimetrische Phosphorsäurebestimmung im Muskelextrakt. Biochem. Z. **178**, 419 (1926).

De Luca, H. F., and H. Steenbock: An in vitro effect of vitamin D on citrate oxidation by kidney mitochondria. Science **126**, 258 (1957).

— F. G. Gran and H. Steenbock: Vitamin D and citrate oxidation. J. biol. Chem. **224**, 201 (1957).

Mayerhofer, E.: Der Harn des Säuglings. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **12**, 553 (1913).

McCance, R. A., D. V. I. Fairweather, A. M. Barrett and A. B. Morrison: Genetic, clinical, biochemical and pathological features of hypophosphatasia. Quart. J. Med. (N. S.) **24**, 523 (1956).

— A. B. Morrison and C. E. Dent: The excretion of phosphoethanolamine and hypophosphatasia. Lancet **1955/I**, 131.

McCollum, E. V.: Studies on experimental rickets XII. J. biol. Chem. **50**, 5 (1922).

— N. Simmonds, P. G. Shipley and E. A. Park: Studies on experimental Rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble A. J. biol. Chem. **47**, 507 (1921).

— — — — Studies on experimental Rickets. XVI. A delicate biological test for calcium-depositing substances. J. biol. Chem. **51**, 41 (1922).

McLean, C. F.: Epithelkörperchen und Knochengewebe 7. Colloquium der Ges. f. Physiol. Chemie, S. 114. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Meissner, F. L.: Die Kinderkrankheiten, 3. Aufl. 1844. Leipzig: 1828.

Mellanby, E.: The present state of knowledge concerning accessory food factors. Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.) **3**, 38 (1919).

Negelein, E.: Unveröffentlicht.

Neuhauser, E. B. D., u. G. Currarino: Hypophosphatasia. Amer. J. Roentgenol. **72**, 875 (1954).

Nicolaysen, R.: Studies upon the mode of action of vitamin D III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. Biochem. J. **31**, 122 (1937).

— Principles of Calcium and Phosphorus Metabolism in: Infant metabolism, p. 51. H. I. Scheinberg (Editor). New York: Macmillan Comp. 1956.

— and N. Eeg-Larsen: The Biochemistry and Physiology of Vitamin D. Vitam. and Horm. **11**, 29 (1953).

Nicolaysen und N. Eeg-Larsen: The mode of action of vitamin D. G. E. W. Wolstenholm and C. M. O'Connor (Editors) Ciba Foundation Symposium. On Bone Structure and Metabolism, p. 175. London: Churchill 1956.

— and J. Jansen: Vitamin D and bone formations in rats. Acta paediat. (Uppsala) **23**, 405 (1939).

— and R. Nordbø: Calcium metabolism and citric acid. Acta physiol scand. **5**, 212 (1943).

Niemann, A.: Fett und Kohlehydrat in der Säuglingsernährung. Ihre Wirkung auf die Ammoniakausscheidung gesunder und rach. Kinder. Jb. Kinderheilk. **85**, 210 (1917).

Orgler, A.: Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **10**, 373 (1911).

— Der Kalkstoffwechsel des gesunden und rachitischen Kindes. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **8**, 142 (1912).

Park, E. A.: The influence of severe illness on rickets Arch. Dis. Childh. **29**, 369 (1954).

Pfaundler, M. v.: Diskussionsbemerkung in der Münchener Ges. f. Kinderheilk. Mschr. Kinderheilk. **32**, 286 (1926).

Räihä, C. E., and O. Forsander: Vitamin D and phosphorylation of thiamin. Acta paediat. (Uppsala) **43**, (Suppl. 100) 541 (1954).

Rathbun, J. C.: Hypophosphatasia. A new developmental anomaly. Amer. J. Dis. Child. **75**, 822 (1948).

Reubi, F.: Die tubulären Nierensyndrome. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **10**, 154 (1958).

Rominger, E.: Atypische Rachitis bei angeborener ungenügender alkalischer Phosphataseaktivität. Arch. Kinderheilk. **155**, 105 (1957).

— Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **46**, 399 (1934).

— Physiologie und Pathologie des D-Vitamins. Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. **2**, 104 (1939).

Royer, P.: Störungen des tubulären Phosphatmechanismus. Mschr. Kinderheilk. **106**, 167 (1958).

Rudder, B. de: Grundriß einer Meteorolobiologie des Menschen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

— Jahreszeit und vegetatives Nervensystem. Arch. Kinderheilk. **128**, 97 (1943).

Rupp, W.: Untersuchungen der Phosphorsäure-Ester mit Radiophosphor und Papier-Ionophorese. Helv. paediat. Acta **10**, 111 (1955).

— u. W. Swoboda: Untersuchungen des PO_4-Stoffwechsels bei Vitamin D-resistenter Rachitis (Phosphatdiabetes). II. Mitt.: Ergebnisse bei Über- und Unterfunktion der Nebenschilddrüsen. Helv. paediat. Acta **11**, 256 (1956).

— — Beitrag zum Krankheitsbild der Hypophosphatasie. VIII. Internat. Pädiaterkongreß, Kopenhagen 1956 (Ausstellung).

— Untersuchungen des PO_4-Stoffwechsels bei Vitamin D-resistenter Rachitis (Phosphatdiabetes). Helv. paediat. acta **9**, 249 (1954).

Schabad, J. A.: Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalz bei Rachitis. Jb. Kinderheilk. **72**, 1 (1910).

— Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Arch. Kinderheilk. **52**, 47 (1910); **53**, 380 (1910); **54**, 83 (1910).

— Die Behandlung der Rachitis mit Lebertran, Phosphor und Kalk. Z. klin. Med. **68**, 94 (1909).

Schenck, F.: Über das kristallisierte Vitamin D_3. Naturwissenschaften **25**, 159 (1937).

Schlesinger, B., J. Luder and M. Bodian: Rickets with alkaline phosphatase deficiency. An osteoblastic dysplasia. Arch. Dis. Childh. **30**, 265 (1955).

Scaglione, P. R., and J. F. Lucey: Further observations on hypophosphatasia. Amer. J. Dis. Child. **92**, 493 (1956).

Schloss, E.: Die Behandlung der Rachitis mit Lebertran, Phosphor und Kalk. Dtsch. med. Wschr. **39**, 1505 (1913).

— Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis sowie die Grundlagen ihrer Therapie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **15**, 55 (1917).

Schneider, R. W., and A. C. Corcoran: Familial nephrogenic osteopathy due to excessive tubular reabsorption of inorganic phosphate. A new syndrome and a novel mode of relief. J. Lab. clin. Med. **36**, 985 (1950).

Sherman, H. G., and A. M. Pappenheimer: A dietetic production of ricktes in rats and its prevention by an inorganic salt. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **18**, 193 (1921).

Sobel, E. H., L. C. Clark jr., R. P. Fox and M. Robinow: Rickets, deficiency of „alkaline" phosphatase activity and premature loss of teeth in Childhood. Pediatrics **11**, 309 (1953).

Stalder, G.: Zur renalen Wirkung des Vitamin D_2. Ann. paediat. (Basel) **186**, 90 (1956).

— Endogene Phosphat-Clearance bei Vitamin D-Mangelrachitis und rachitogener Tetanie: Ihre Beeinflussung durch Vitamin D_2. Int. Z. Vitaminforsch. **27**, 382 (1957).

Steenbock, H., and S. A. Bellin: Vitamin D and Tissue Citrate. J. biol. Chem. **205**, 985 (1953).

— and A. Black: Fat soluble vitamins. XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. J. biol. Chem. **61**, 405 (1924).

— and A. L. Daniels: Irradiated foods and irradiated organic compounds. J. Amer. med. Ass. **84**, 1093 (1925).

Stöltzner, W.: Die Stellung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Jb. Kinderheilk. **50**, 269 (1899).

Swoboda, W.: Hypophosphatasie. Moderne Probleme der Pädiatrie, Bd. 3, S. 462. Basel-New York: Karger 1958.

— Die genuine D-resistente Rachitis (Phosphatdiabetes). Mschr. Kinderheilk. **106**, 168 (1958).

— Die genuine Vitamin D-resistente Rachitis. Wien: Maudrich 1956.

Tobler, R., A. Prader u. W. Taillard: Die familiäre primäre Vitamin D-resistente Rachitis. Helv. paediat. Acta **11**, 209 (1956).

Toni, C. de, e P. Durand: Due casi di ipofosfatasia. Minerva Pediat. (Torino) **8**, 825 (1956).

Ullrich, O.: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der rachitischen Ossifikationsstörung bei Mensch und Tier. Z. Kinderheilk. **47**, 105 (1929).

Weil-Malherbe, H.: Organische Phosphorsäureverbindungen. In Hoppe-Seyler, Thierfelder: Handbuch der physiol. u. patholog.-chemischen Analyse, 10. Aufl. III. Bd., S. 488. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Whitehead, R. C., and S. M. Weidmann: The effect of parathormon on the uptake of ^{32}P into adenosin triphosphate and bone in kittens. Biochem. J. **71**, 312 (1959).

Wieland, Th., u. G. Pfleiderer: Analytische und mikropräparative Trägerelektrophorese mit höheren Spannungen. Angew. Chem. **67**, 257 (1955).

Wilhelm, G.: Colaminphosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. (Unveröffentlicht).
— Schwefel ^{35}S Einbau in normale und rachitische Epiphysenfugen. (Unveröffentlicht).
Windaus, A.: Chemistry of irradiated ergosterol. Proc. roy. Soc. B **108**, 568 (1931).
— u. G. Trautmann: Über das kristallisierte Vitamin D_4. Z. physiol. Chem. **247**, 183 (1937).
— u. A. Lüttringhaus: Über das bestrahlte Ergosterin. Dtsch. med. Wschr. **58**, 1669 (1932).
Wolbach, S. B., and D. M. Hegsted: Perosis. Arch. Path. (Chicago) **56**, 437 (1953).

Priv.-Doz. Dr. G. Wilhelm, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig Rehn-Straße 14, Universitäts-Kinderklinik

Autorenverzeichnis

Albach, E., Hepatitiden bei Kindern mit komplementbindenden Coxsackie-Antikörper-Reaktionen. S. 51

Bachmann, Kl.-D., u. De-Yi Wang, Über die indirekte Prüfung der Lipaseaktivität durch orale Gaben von Jodöl. S. 512

Ballowitz, L., G. Fleischhauer u. B. Stück, Blutaustauschtransfusionen im geschlossenen System mit einer Druck- und Saugpumpe. S. 365

Baltz, A., s. Betke, K. u. U. Maas. S. 226

Betke, K., A. Baltz u. U. Maas, Utilisation von Galaktose durch Erythrocyten menschlicher Neugeborener. S. 226

Dehnert, J., Von der Wirkung der Frauenmilchernährung. Diskussion der Bemerkungen von H. Haenel. S. 319

—, Zur Diagnostik der Colienteritis. S. 393

Dieckhoff, J., s. Strack, E., L. Theile u. W. Rotzsch. S. 458

Dietel, V., u. D. Lohmann, Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. S. 560

Dux, E., F. Gimesy u. Th. Szabados, Schwere Blutungsneigung nach wiederholten Austauschtransfusionen. S. 118

Ehmann, B., s. Stickl, H. S. 548

Eichlseder, W., Untersuchungen zum Antistreptolysin-O-Titer bei der Hepatitis des Kindesalters. S. 489

Eufinger, H., s. Rohwedder, H. J. S. 399

Fleischhauer, G., s. Ballowitz, L., u. B. Stück. S. 365

Gimesy, F., s. Dux, E., u. Th. Szabados. S. 118

Gleiss, J., Soziologische Untersuchungen über die Ursachen der Säuglingssterblichkeit im Ruhrgebiet. V. Mitteilung. Stillen und künstliche Ernährung von jungen Säuglingen des Jahrgangs 1957 im Ruhrgebiet. S. 137

—, Zum Schicksal von 188 Frühgeborenen mit Geburts- oder Minimalgewichten unter bis einschließlich 1000 g. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Frühgeborenen-Encephalopathie. S. 292

Gött, H., Die Behandlung der Pyknolepsie mit einem neuen Succinimidpräparat (PM 671 — „Zarontin"). S. 167

—, „Somatogen, Psychogen — Grenzfälle". Gedanken zum gleichnamigen Aufsatz von E. Johansson u. W. Zierl (Z. Kinderheilk. 82, 119—138 (1959)). S. 308

Guthell, H., Cerebrale Komplikationen bei angeborenen Herzfehlern. S. 596

Haenel, H., Von der Wirkung der Frauenmilchnahrung. Eine Stellungnahme zu der Arbeit von J. Dehnert (Z. Kinderheilk. 83, 332—340 (1960)). S. 314

Hager, H., s. Lange, J. S. 125

Hansen, H. G., Zur Vitamin K-Prophylaxe und -Therapie bei Frühgeborenen. S. 327

Hartmann, W., u. F. Schmid, Die „Grippelunge". S. 235

Heinisch, H.-M., Über den Entstehungsmechanismus der orthograden Darminvagination im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Invaginationen an der Valvula ileocoecalis. S. 271

—, Beitrag zur Nomenklatur und Definition der verschiedenen Formen der orthograden Darminvagination. S. 543

Hellbrügge, Th., s. Rutenfranz, J., Kl. Stehr, Chr. Hocke u. R. Hocke. S. 522

Hirvonen, L., s. Peltonen, T. S. 422

Hocke, Chr., s. Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge, Kl. Stehr u. R. Hocke. S. 522

Hocke, R., s. Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge, Kl. Stehr u. Chr. Hocke. S. 522

Huth, E., u. W. Kollmann, Das Oesophagus-EKG im Kindesalter. I. Methodik, Schaltungen und Normalwerte. S. 588

Jarausch, K.-H., s. Stave, U., u. U. Willenbockel. S. 469

Kessler, Ch., s. Lang, K. S. 84

Keuth, U., Weitere Untersuchungen über den Kreislauf bei Feerscher Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Rauwolfia. S. 287

Keuth, U., Beitrag zur klinischen Diagnostik der Herzbeteiligung bei der progressiven Muskeldystrophie. S. 617

Kintzel, H.-W., Leukocytenfunktionen bei Morbus haemolyticus neonatorum. S. 18

Knapp, K., Die Entwicklung des Frühgeborenenschädels als Reifekriterium. S. 58

Kneifl, J., s. Vlček, A. S. 609

Kollmann, W., s. Huth, E. S. 588

Krepler, P., s. Pötsch, F. S. 277

Lang, K., G. Oberhoffer u. H. P. R. Seeliger, Über Pilzbefunde im Stuhl und Urin unter antibiotischer Therapie. S. 69

—, u. Ch. Kessler, Erfolgreiche Diätbehandlung bei Phenylketonurie. S. 84

Lange, J., u. H. Hager, Über die Wilsonsche Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Penicillamin-Therapie. S. 125

Lohmann, D., s. Dietel, V. S. 560

Lorenz, K., Das Verhalten der Eosinophilen bei akuten Säuglingserkrankungen. S. 154

Maas, U., s. Betke, K., u. A. Baltz. S. 226

Maresch, W., Zur Ätiologie der plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter. S. 565

Marget, W., u. L. Tratnik, Coagulase-reacting-factor und Anticoagulase beim Neugeborenen und beim Säugling. S. 244

Neu, W., Ergebnisse bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose unter besonderer Berücksichtigung der Mortalität und Spätprognose. S. 23

Oberhoffer, G., s. Lang, K. u. H. P. R. Seeliger. S. 69

Orthner, H., u. G. Zobel, Zur pathologischen Anatomie der Pertussis-Encephalopathie. S. 248

Paul, J., Kausalgiegenese der rezidivierenden Nabelkoliken bei Kindern. S. 369

Peltonen, T., u. L. Hirvonen, Die Veränderung im Blutkreislauf und in der Atmung bei der Geburt. S. 422

Plenert, W., u. B. Wohlgemuth, Über eine anlagebedingte proliferierende Gefäßgeschwulst der Leber und Haut bei einem Neugeborenen. S. 576

Pötsch, F., u. P. Krepler, Zur Entwicklung der Immunität gegen Poliomyelitisviren bei Wiener Kindern. S. 277

Rautenburg, H. W., Beitrag zur Therapie des nephrotischen Syndroms im Kindesalter. S. 178

Rogner, G., Die Blutgerinnung bei Frühgeburten. S. 197

—, Gerinnungsanalytische Untersuchunhen bei der Vitamin K-Prophylaxe der Frühgeburten. S. 213

Rohwedder, H. J., u. H. Eufinger, Harnleiterostinumstenosen und Harnleiterostinumdivertikel als Ursache chronisch rezidivierender Pyurien im Kindesalter. S. 399

Rotzsch, W., S. E. Strack, J. Dieckhoff u. L. Theile. S. 458

Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge, Kl. Stehr, Chr. Hocke u. R. Hocke, Über den Einfluß des Filmerlebnisses auf das Pulsverfahren von Kindern. Ein Beitrag zur Labilität des kindlichen Pulses. S. 522

Schlange, H., Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. I. Mitteilung: Elektrencephalogramm und Welttest. S. 435

—, Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. II. Mitteilung: Elektrencephalogramm und Visual Motor Gestalt-Test von L. Bender. S. 446

Schmid, F., s. Hartmann, W. S. 235

Schmidt, E., Grippevirushemmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch. I. Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen über Neuraminsäuregehalt und die Höhe des Hemmtiters im Hämagglutinationstest. S. 339

Scholz, E., Die Bedeutung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens für die wachstumsgesetzliche Sonderstellung des Säuglingsalters. S. 412

Seeliger, H. P. R., s. Lang, K. u. G. Oberhoffer. S. 69

Sick, T., s. Vivell, O. S. 349

Sinapius, D., Zur Beurteilung hyaliner Membranen in den Lungen Neugeborener. S. 496

Szabados, Th., s. Dux, E., u. F. Gimesy. S. 118

Stave, U., K.-H. Jarausch u. U. Willenbockel, Über die Glykogenspeicherkrankheit bei Säuglingen. S. 469

Stehr, Kl., s. Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge, Chr. Hocke u. R. Hokke. S. 522.

Stein, H., Die Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens bei gesunden und kranken Kindern. S. 190

Stickl, H., Die Herzbeteiligung bei Grippe. Experimentelle Studien über die Entstehung morphologischer Veränderungen des Myokards bei Grippe. S. 1

—, Der Synergismus von Bakteriengift und Grippevirus. Experimentelle und klinische Beobachtungen. S. 77

—, u. B. Ehmann, Influenza-Virus und Staphylokokken im Unterhautgewebe. Ein Beitrag zum Virus-Bakterien-Synergismus. S. 548

Strack, E., J. Dieckhoff, L. Theile u. W. Rotzsch, Wirkungen von Carnitin auf den physiologischen Gewichtssturz von Frühgeborenen und auf das Wachstum von Säuglingen. S. 548

Stück, B., s. Ballowitz, L., u. G. Fleischhauer. S. 365

Theile, L., s. Strack, E., J. Dieckhoff u. W. Rotzsch. S. 458

Tjoa, G. T., Untersuchungen über Heinzkörperbildung und Glutathionsstabilität in Erythrocyten von Neugeborenen. S. 484

Tratnik, L., s. Marget, W. S. 244

Vivell, O., u. T. Sick, Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. S. 349

Vlček, A., u. J. Kneifl, Über Versuche zur Normalisierung einer gestörten Darmflora beim Säugling. I. Mitteilung: Implantation von Stämmen lebender E. coli. S. 609

Wallis, H., Psychopathologische Studien bei endokrin gestörten Kindern und Jugendlichen. III. Mitteilung. Hypophysärer Zwergwuchs und pubertas praecox sowie Schlußbetrachtung der mitgeteilten Beobachtungen. S. 89

Wang De-Yi, s. Bachmann, Kl.-D. S. 512

Wilhelm, G., Zur Pathogenese der Rachitis und Wirkungsteile des D-Vitamins. II. Mitteilung. Allgemeine Stoffwechselstörungen außerhalb des Skeletsystems und Vitamin D-Wirkung. S. 623

Willenbockel, U., s. Stave, U., u. K.-H. Jarausch. S. 469

—, Transitorisch-protrahiertes Antikörpermangelsyndrom bei zweieiigen Zwillingen S. 477

Wohlgemuth, B., Maligne Mischtumoren der kindlichen Leber. S. 39

—, s. Plenert, W. S. 576

Zierl, W., Methoden und Kategorien, Gedanken zu einer Diskussionsbemerkung von H. Gött. S. 311

Zobel, G., s. Orthner, H. S. 248